

École Vétérinaire Nationale d'Alfort

Année 1934

N°

THESE POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE (Diplôme d'État)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1934

PAR

GEORGES MASSON

Né le 7 novembre 1911, à Dieulouard (Meurthe-et-Moselle)

ÉTUDE DE LA GONACRINE (Chlorhydrate de diaminométhylacridine)

Recherches sur son élimination et son action bactéricide

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

JURY

Président : M. Robert DEBRÉE, Professeur à la Faculté de Médecine

Assesseurs : M. PANISSET { Professeurs à l'Ecole Nationale Vétéri-
M. NICOLAS } naire d'Alfort.

SOCIÉTÉ ANONYME BLÉSOISE D'IMPRESSIONS ET DE PUBLICATIONS

6, Rue Pardessus, 6

BLOIS

1934

École Vétérinaire Nationale d'Alfort

Année 1934

N°

THÈSE POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE (Diplôme d'État)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1934

PAR

GEORGES MASSON

Né le 7 novembre 1911, à Dieulouard (Meurthe-et-Moselle)

ÉTUDE DE LA GONACRINE (Chlorhydrate de diaminométhylacridine)

Recherches sur son élimination et son action bactéricide

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

JURY

Président : M. Robert DEBRÉE, Professeur à la Faculté de Médecine

Assesseurs : M. PANISSET } Professeurs à l'Ecole Nationale Vétéri-
M. NICOLAS } naire d'Alfort.

SOCIÉTÉ ANONYME BLÉSOISE D'IMPRESSIONS ET DE PUBLICATIONS

6, Rue Pardessus, 6

BLOIS

1934



PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

Directeur : M. E. NICOLAS

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général
honoraire des Ecoles Vétérinaires, P.J. CADIOT, H. VALLÉE.

PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS

	MM.
Anatomie descriptive des animaux domestiques..	BRESSOU.
Physiologie, thérapeutique générale	MAIGNON.
Physique et Chimie médicales, toxicologie, phar- macie	NICOLAS
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique ; Zoologie	HENRY.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique ; sémiologie et propédeutique, jurispru- dence	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnas- siers, clinique ; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique ; médecine opératoire, obstétri- que	LESBOUYRIES.
Pathologie générale et microbiologie, maladies mi- crobiennes et police sanitaire, clinique	PANISSET.
Histologie et embryologie, anatomie pathologique ; autopsies	PETIT.
Zootéchnie et économie rurale	LETARD.
Agronomie, botanique et hygiène ; matière médi- cale	SIMONNET.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale	VERGE.

CHEF DE TRAVAUX AGRÉGÉ

M. SIMONNET

CHEFS DE TRAVAUX

MM. BERTHELON.	MM. MONVOISIN.
GORET.	MOUSSU (R.).
CARPENTIER.	VALADE.
BRION.	

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON GRAND-PÈRE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*En témoignage de ma pro-
fonde gratitude.*

A MA SŒUR

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉE

*Pour le grand honneur qu'il
nous a fait en acceptant de pré-
sider le jury de notre thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PANISSET

*Témoignage de notre vive et
sincère reconnaissance pour l'ac-
cueil que vous avez bien voulu
nous réserver dans votre labo-
ratoire et les conseils éclairés que
n'a cessé de nous prodiguer votre
inlassable bonté.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

*Qui nous manifeste sa haute
bienveillance en faisant partie
de notre jury. Respectueux hom-
mage.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRY

*Expression de notre respect et
de notre profonde gratitude.*

A TOUS NOS MAITRES DE L'ÉCOLE D'ALFORT

AVANT-PROPOS

Depuis quelque temps il a été découvert et répandu, quantité de produits chimiques dérivés de l'acridine. Ils étaient doués, disait-on, d'une forte action bactéricide non atténuée en présence des milieux organiques, et possédaient la propriété de ne pas nuire aux tissus, de présenter un bon pouvoir de diffusion sans modifier les défenses naturelles de l'organisme. Parmi ces composés se trouvait le chlorhydrate de diaminométhylacridine (Gonacrine-Trypaflavine-Acridine). Ce produit ne fut utilisé en France que vers 1924, d'abord dans l'antisepsie des plaies, puis dans le traitement des maladies infectieuses, et plus particulièrement dans les septicémies intermittentes. A la suite des succès obtenus son emploi se répandit en médecine vétérinaire en tant qu'agent chimiothérapeutique dans les maladies microbiennes et parasitaires. Mais de nombreux échecs marquèrent le résultat de ces essais, car certains expérimentateurs voulaient voir en lui un médicament capable de réaliser dans tous les cas la « *Therapia magna sterilisans* » d'Ehrlich. Il s'ensuivit que ce composé fut délaissé dans notre médecine, jusqu'à cette année où *Velu, Zottner et Ipousteguy* reprenant des expériences qui avaient été en partie négatives pour certains, affirmèrent que le Chlorhydrate de diaminométhylacridine était doué d'une spécificité certaine vis-à-vis de certaines piroplasmoses.

Notre modeste travail a pour but de mettre au point tout ce qui se rapporte à ce médicament, et cela en se basant tant, sur ce qui a été fait en France et à l'étran-

ger, que sur des expériences personnelles. Il nous fut suggéré par notre Maître, Monsieur le Professeur *Panisset* que nous remercions et que nous assurons de toute notre gratitude pour nous avoir facilité notre travail.

Cette thèse comprend, répartie en quatre chapitres, l'étude :

1° De la composition et des propriétés du chlorhydrate de diaminométhylacridine.

2° De son pouvoir bactéricide.

3° De sa pharmacodynamie.

4° De ses applications thérapeutiques.

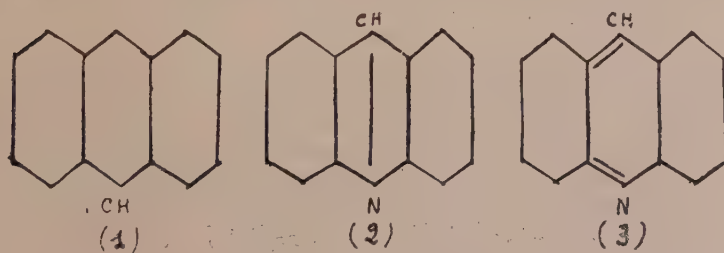
CHAPITRE PREMIER

Composition chimique

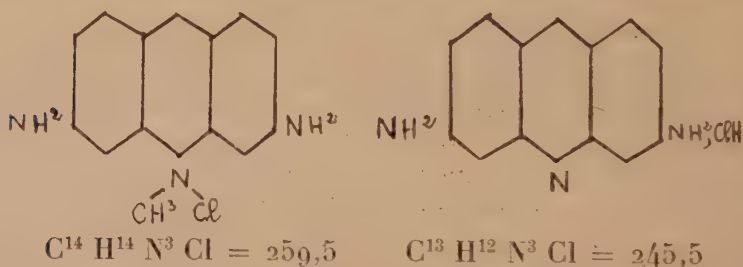
La Gonacrine est constituée par du chlorure de 3-6 diamino 10 méthylacridinium ($C^{14} N^{14} N^3 Cl$) et une certaine proportion de chlorhydrate de 3-6 diamino-acridine, tous deux dérivés de l'acridine.

L'acridine fut isolée, pour la première fois en 1870 par *Græbe* et *Caro*, de l'anthracène brute ; toutefois, on ne put l'employer en thérapeutique vu son action toxique sur le cœur. Ce n'est que vers 1900 que deux auteurs *Von Tappeiner* et *Ioldbauer*, observèrent l'action antiseptique sur les infusoires, d'un dérivé de l'acridine, la diamino phénylacridine diméthylée non symétrique ; mais *Ehrlich* en étudiant le pouvoir parasiticide de ce corps, remarqua que les groupes méthylés fixés au carbone lui conférait une action nocive. C'est sur ces indications que *Benda* fit des recherches et en 1910 il découvrit le 3-6 diamino acridine, ainsi que le chlorure de 3-6 diamino 10 methyl acridine, qui devant être utilisé pour des recherches contre les trypanosomes reçut le nom de Trypaflavine.

L'acridine est une anthracène dans laquelle le groupement CH est remplacé par un atome d'azote trivalent ; elle est à l'anthracène ce que la pyridine est au benzène et la quinoléine, au naphthalène. On peut, d'après sa constitution, considérer l'acridine comme une dibenzopyridine (2) ou une dibenzoquinoléine (3).



Mais alors que les deux noyaux voisins se comportent chimiquement comme de vrais noyaux benzoliques, les propriétés pharmacodynamiques de ce corps, et par conséquent de la Gonacrine se laissent expliquer plus facilement par la forme quinoïde, aussi donne-t-on la préférence à la formule (3). En fixant un groupement NH^2 , en position 3-6, nous obtenons la diaminoacridine, produit peu actif et pas utilisé en médecine, mais, qui par substitution d'un atome d'azote pentavalent à l'atome d'azote trivalent, et par addition de divers groupements, en position 6 ou 10, donne le chlorure de 3-6 diamino 10 méthylacridinium et le chlorhydrate de 3-6 diaminoacridine, dont le mélange suivant une certaine proportion constitue la Gonacrine.



Quant à la Trypaflavine (dénomination allemande) et à l'Acriflavine (dénomination anglo-saxonne) elles ne diffèrent de la Gonacrine que par les proportions dans lesquelles les deux corps précédents entrent dans le mélange.

Propriétés physiques

La Gonacrine se présente sous la forme de petits cristaux jaunes orangés, de teinte plus ou moins foncée, sans odeur mais de saveur amère. Elle est neutre au tournesol et au rouge congo. Séchée à 100° à poids constant, elle perd une molécule soit 6 à 7 % de son poids.

Solubilité : Eau froide	1 dans 50
Eau bouillante	1 dans 1,5
Alcool méthylique froid	1 dans 80
« « bouillant	1 dans 20
Alcool éthylique	1 dans 1000

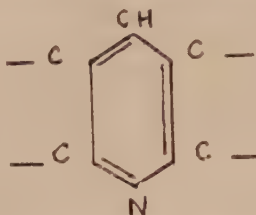
Insoluble dans l'éther, le chloroforme, la benzine et les huiles.

Les solutions peu concentrées sont jaunes, les solutions concentrées brun-rouge foncé. A partir d'une dilution de 1 pour 20.000, et jusqu'à 1 pour 1.000.000, il se produit une belle fluorescence ; on peut d'ailleurs utiliser cette propriété, pour évaluer la quantité de Gonacrine contenue dans les liquides organiques, lors de son élimination dans un organisme. Exposées à l'influence directe des rayons solaires, les solutions diluées sont décomposées, c'est pourquoi il faut les préparer au moment de l'emploi ; quant aux solutions concentrées, elles se conservent quasi indéfiniment dans des flacons bruns stérilisés.

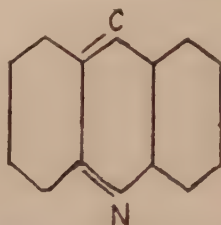
A ce propos, il est un point particulier, relatif à l'état de la Gonacrine dans les solutions. Lorsqu'on prépare des solutions très concentrées, on dissout le produit dans l'eau chaude ; à ce moment, le liquide est limpide, de couleur brun rougeâtre. Mais dès que la température baisse, on voit apparaître un dépôt ainsi que des petites granulations brunâtres flottant dans le liquide, de plus, ce phénomène s'accroît avec le froid. La Gonacrine se trouve alors à l'état colloïdal, car un simple chauffage suffit pour rendre à la solution sa limpidité.

La Gonacrine est à la fois une matière colorante et fluorescente. Sa propriété d'être fluorescente, c'est-à-dire d'émettre un spectre distinct du spectre d'absorption, lui est conférée par un groupement fluorophore (généralement une chaîne hétérocyclique).

Ce groupement est le suivant pour l'acridine :



D'autre part, c'est aussi une matière colorante, propriété qui lui est conférée d'après l'hypothèse de Witt par le groupement chromophore :



Ce groupement serait le seul doué de propriétés parasitiques ou bactéricides, selon Ehrlich et Hata.

D'ailleurs, nous verrons un peu plus loin que certains auteurs ont utilisé le fait pour la Gonacrine d'être une substance fluorescente et colorante, soit pour expliquer, soit pour renforcer son action thérapeutique.

Réactions d'identification

Lorsqu'on ajoute de l'ammoniaque à une solution de Gonacrine à 1 %, il se forme un précipité orangé, qui disparaît par addition d'une nouvelle quantité d'alcali. La soude deci-normale et la lessive de soude normale donnent un précipité semblable, qui, par chauffage, disparaît jusqu'à la moindre trace.

Les solutions peu concentrées auxquelles on ajoute un cristal de nitrite de soude et quelques gouttes d'acide chlorhydrique, se colorent en violet ; cette coloration est encore perceptible pour une solution de 1 pour 1.000.000. Cette réaction est surtout intéres-

sante pour les recherches dans le lait et dans le sérum sanguin : ce dernier liquide se coagule et prend une teinte vert olive ; avec le lait, on a des trainées violettes qui tranchent très nettement avec le reste du liquide.

Pour vérifier la pureté de la Gonacrine, en ajoutant 1 cm³ d'une lessive de soude, à 2 cm³ d'une solution à 1 pour 1.000 du produit, il ne doit apparaître aucun trouble.

CHAPITRE II

Action bactéricide

La Gonacrine est avant tout un antiseptique puissant, possédant une très grande action sur les divers agents des maladies, Protozoaires et Bactéries, en arrêtant leur développement ou en les tuant, et cela même à une grande dilution, ainsi que le prouvent les travaux de *Browning*, *Kennawey* et *Thornton*. De plus, cette propriété n'est ni anihilée, ni diminuée en présence du sérum, contrairement à ce qui a lieu pour certains désinfectants. *Browning*, *Gulbrausen*, *Thornton*, *Dakin* et *Dunham* constatèrent, en se basant sur des expériences faites, soit à partir de cultures en milieu sérum et en bouillon ordinaire, soit sur des animaux de laboratoire, que ce pouvoir antiseptique était augmenté de 2 à 5 fois.

Nous allons donc étudier l'action de la Gonacrine d'abord *in vitro*, puis *in vivo*.

1° IN VITRO

Quel est l'effet de cet agent sur les microbes banaux ?

Neufeld et *Schiemann* constatèrent que le streptocoque, ainsi que le staphylocoque doré, était très sensibles même à des dilutions de 1 : 100.000 de Gonacrine, aussi sur ce point se montre-t-elle de beaucoup supérieure à tous les autres colorants.

Ritz et *Schlossberger* prouvèrent qu'elle avait une action désinfectante sur les agents de l'infection, et agis-

sait aussi sur les spores, formes de résistance de certains agents de la gangrène gazeuse en empêchant leur développement *in vitro*. D'accord avec ces auteurs, *Fraenkel* montra que des dilutions de 1 : 50.000 détruisaient les cultures des germes incriminés dans la gangrène gazeuse.

Mais là où vraiment il se comporte comme un antiseptique de premier ordre, c'est dans son action contre la pasteurella du choléra des poules, les agents de l'avortement épizootique des bovidés (*Brucella abortus*) et des chèvres (*Brucella Melitensis*), le gonocoque et le méningocoque.

Dans le cas du choléra des poules, le germe est sinon détruit, du moins empêché dans son développement par des solutions de Gonacrine au taux variant de 1 pour 800.000 à 1 pour 1.000.000, ainsi qu'il en résulte des expériences de *Americo, Braga et Moacyr Alves de Souza*.

Pour *Brucella abortus*, le pouvoir bactéricide de la Gonacrine fut étudié *in vitro* par *Kritschwesky et E. J. Herominus* en 1928. Les expériences furent tentées sur 5 souches de *Brucella abortus*, vieilles de 48 heures, cultivées en bouillon et sur gélose. L'action empêchante de la Gonacrine s'exerce au taux de 1 pour 700.000 ; mais, font remarquer les auteurs, cette action n'est pas identique sur les cultures en gélose et sur les cultures en bouillon. Le développement n'est pas possible dans celles-ci, alors qu'il est empêché dans celles-là. *Izar* constate la même activité du dérivé de l'acridine sur *Brucella Melitensis*. Les expériences furent confirmées par *Hassko, Bianchini Antonio, Götze et Müller, Izar et Mastrozeni*.

Pour le Gonocoque, *Davis et Harrel* observèrent dès 1918, l'action empêchante de la Gonacrine en milieu al-

humineux. L'effet antiseptique persistait encore à la dilution de 1 pour 300.000, alors que le Protargol cessait d'être efficace à 1 pour 500. Les essais, d'après ces auteurs, se rapprocheraient des conditions thérapeutiques chez les blennorragiques, et mettraient en évidence la supériorité de la Gonacrine 600 fois plus active que le meilleur des antigonococciques connus.

Ces données pourraient s'appliquer aussi au méningocoque, comme le disent *Reilly* et *Coste*. D'après ces auteurs, la Gonacrine incorporée à la gélose ascite dans la proportion de 1 pour 200.000, retardait de 3 jours la culture du méningocoque. Elle l'entravait définitivement à 1 pour 20.000.

Enfin, tout récemment, *R. Le Guyon* a voulu voir si la Trypaflavine exerçait une action sur le développement des cultures de bacilles tuberculeux du type humain, bovin ou aviaire.

Les cultures de bacille aviaire ont poussé comme les tubes témoins ; au contraire, les bacilles humains et bovins ne poussent pas dans les tubes 1/100, 1/1000 et 1/10.000. A la concentration de 1/100.000 les bacilles commencent à pousser. A 1/1.000.000 les bacilles bien que colorés en jaune pâle, poussent comme les témoins.

Mais si sur certains microbes, la Gonacrine agit à des doses infimes (1 pour 200.000 à 1 pour 1.000.000) par contre, il en est d'autres qui sont beaucoup plus résistants, c'est le cas pour le *B. Typhique*, les paratyphiques et les colibacilles. D'après *Neufeld*, seules sont empêchantes pour ces germes les dilutions à partir de 1 pour 15.000.

Pour avoir une idée plus nette, nous allons donner un tableau rendant compte de l'action in vitro de la Gonacrine sur les microbes en tenant compte des résultats obtenus par les auteurs précédents.

	Dose désinfectante	Dose empêchante
Choléra des poules	1 : 800.000	1 : 2.000.000
Bucella abortus	1 : 300.000	1 : 1.000.000
Bucella Melitensis		
Bacille du choléra	1 : 300.000	1 : 1.000.000
Gonocoque		1 : 300.000
Méningocoque		
Charbon (Spores)	1 : 10.000	1 : 300.000
Streptocoque		1 : 200.000
Pneumocoque		
Staphylocoque	1 : 10.000	1 : 100.000
Bacille tuberculeux hu- main et bovin		
Agents de la Gangrène gazeuse		1 : 50.000
B. du Rouget		1 : 20.000
Typhique		1 : 15.000
Paratyphique, Colibacil- le		

Toutefois, il convient de ne pas attacher une trop grande valeur à ces chiffres, même pour un microbe déterminé, particulièrement pour le staphylocoque, streptocoque et le colibacille. Ainsi, d'après *Browning*, la dilution capable de tuer le streptocoque est de 1 pour 200.000, alors que pour *Neufeld* et *Schiemann*, elle est de 1 pour 10.000.

Aussi, devant ces divergences dans les résultats, nous avons pensé qu'il serait utile de refaire de nouvelles expériences. Nous en donnons les résultats dans les pages qui vont suivre.

Expérimentation

TECHNIQUE

Le milieu utilisé était du bouillon Martin, dans lequel se trouvait une certaine quantité de Gonacrine, suivant la dilution à obtenir. Nous partions de 100 gr. de bouillon, auquel on ajoutait 1 gramme de Gonacrine de façon à avoir une dilution de 1 pour 100 ; puis avec ce liquide, nous faisions des dilutions plus faibles jusqu'à 1 pour 500.000 en nous basant sur ce fait, qu'en ajoutant 1 cm³ d'une solution à 1 : 100 à 9 cm³ de bouillon pur, on réalise une dilution de 1 pour 1.000. On répartissait ensuite dans des tubes et on stérilisait. Nousensemencions ensuite un certain nombre de tubes (1 : 1.000, 1 : 10.000, 1 : 20.000, 1 : 50.000 et 1 : 100.000) avec un microbe provenant d'une culture vieille de 48 heures, et nous mettions à l'étuve. Au bout de 24 heures, nous les examinions et d'après les caractères macroscopiques de chaque germe (voile, trouble), on se rendait compte dans quel tube avait lieu le développement. Quant à ceux qui paraissaient stériles, nous faisons la contre-épreuve, qui consistait à les ensemençer sur gélose ordinaire de façon à savoir s'il y avait empêchement ou mort des microbes. Pour avoir plus de précision, lorsque, par exemple, un germe était détruit à la dilution de 1/10.000 et simplement retardé à 1/20.000, on recommençait l'expérience avec le tube 1/15.000.

EXPÉRIENCES

1° *Staphylocoque doré*. — Ensemencement de bouillon gonacriné le 22 avril et mise à l'étuve à 37°.

Le 23 avril, trouble à concentration 1/500.000 et 1/100.000

Le 24 avril, trouble à concentration 1/75.000 et 1/50.000

Le 25 avril, trouble à concentration 1/20.000.

D'ailleurs, les cultures faites le 23 avril, à partir des tubes où aucun trouble n'est apparu, permet de confirmer que seuls les tubes 1/1.000, 1/5.000, 1/10.000 et 1/15.000 sont stériles.

2° *Streptocoque*. — Ensemencement le 22 avril et mise à l'étuve :

Le 23 avril, trouble à concentration 1/500.000 et 1/100.000

Le 24 avril, trouble à concentration 1/75.000.

Le 25 avril, aucun changement pour les autres tubes où le microbe est détruit, ainsi qu'il en résulte de la contre épreuve.

Conclusion : Jusque la concentration de $1/50.000$, stérilisation par la Gonacrine.

3° *Colibacille*.

a) Cheval. — Ensemencement le 25 avril.

Le 26 avril, trouble jusqu'à concentration $1/20.000$.

Les 27-28, aucun changement.

Conclusion : Action désinfectante jusqu'à $1/15.000$.

b) Cheval. — Ensemencement le 23 mai.

Le 24 mai, développement jusqu'à $1/10.000$. Le 25 mai, aucun changement.

Contre épreuve : aucun développement à partir des tubes de $1/1.000$ et $1/5.000$.

Conclusion : Désinfection jusque $1/5.000$.

c) Veau. — Ensemencement le 14 mai.

Le 15 mai, trouble jusqu'à concentration $1/10.000$.

Conclusion : Désinfection jusque $1/5.000$.

d) Porc. — Ensemencement le 23 mai.

Le 24, développement jusqu'à $1/10.000$.

Le 25, développement jusqu'à $1/15.000$.

Conclusion : Désinfection jusque $1/2.000$.

4° *Pasteurella* (Cheval). — Ensemencement fait le 25 avril.

Le 26 avril, développement jusqu'à $1/50.000$.

Le 27 avril, développement jusqu'à $1/10.000$.

Conclusion : Désinfection jusque $1/5.000$.

5° *Bacillus Sanguinarum*. — Ensemencement le 15 mai.

Le 16 mai, développement jusque $1/10.000$.

Le 17 mai, aucun changement.

Contre épreuve : Aucun développement à partir des tubes $1/1.000$ et $1/5.000$.

Conclusion : Désinfection jusque $1/5.000$.

6° *Bacillus Suipestifer*. — Ensemencement le 15 mai.

Le 16 mai, développement dans tous les tubes.

Ensemencement le 17 mai dans du bouillon à concentration de $1/500$ et $1/200$.

Le 18 mai, développement dans le tube $1/500$.

Conclusion : Désinfection jusque $1/200$.

7° *Bactéridie charbonneuse*. — Ensemencement le 26 mai.

Le 27 mai, développement seulement à 1/500.000.

Le 28 mai, aucun changement.

Contre épreuve : cultures stériles.

Conclusion : stérilisation jusque 1/100.000.

8° *Bacille de Preisz-Nocard*. — Ensemencement le 12 mai.

Le 14 mai, aucun développement jusque 1/500.000 alors que sur tube témoin de bouillon normal, on a formation d'un voile.

Dans la suite, aucun changement, ce que d'ailleurs la contre épreuve a confirmé.

Conclusion: Stérilisation jusque 1/500.000.

9° *Bacille du Rouget*. — Ensemencement le 26 avril.

Le 27 avril, développement jusqu'à 1/500.000.

Contre épreuve : développement à partir des tubes à concentration de 1/100.000 et 1/75.000.

Conclusion : Stérilisation jusque 1/50.000.

TABLEAU RÉCAPITULATIF

Concentration de la Gonacrine

	Dose empêchante		Dose stérilisante	
Staphylocoque :	1: 75.000	1: 20.000	1: 15.000	
Streptocoque ..	1: 75.000		1: 50.000	
Colibacille	1: 20.000	1: 10.000	1: 15.000	1: 2.000
Paratyphique ..	1: 10.000	1: 1.000	1: 5.000	1: 200
Pasteurella	1: 10.000		1: 5.000	
Bactéridie char-				
bonneuse			1: 100.000	
Bacille de Preisz				
Nocard			1: 500.000	
Bacille du Rou-				
get	1: 100.000		1: 50.000	

En comparant ces résultats à ceux donnés précédemment pour certains germes, par différents auteurs, on peut remarquer que les résultats concordent sensiblement, en tenant compte de certains facteurs

comme la variabilité de la souche microbienne et de la virulence du microbe. Toutefois, il n'y a pas d'action désinfectante spécifique de la Gonacrine, car certains auteurs ont rencontré des espèces non influencables parmi les cobacilles. Nous-mêmes avons vu que pour deux germes appartenant ou se rapprochant des Paratyphiques, *Bacillus suipestifer* et *Bacillus sanguinarum*, la dose stérilisante dans un cas était inférieure à 1/500, alors que dans l'autre, elle atteignait 1/5.000.

D'autre part, l'examen de l'action bactéricide sur le pus, *in vitro*, causa une déception. *Keysser*, qui trouva qu'une dilution de 1/100.000 était encore active sur les streptocoques et les staphylocoques dans le sérum, constata que seule une dilution de 1/1.000, stérilisait 0 cm³ 2 de pus, en 48 heures.

Aussi, si l'on ne tenait compte que de ces expériences *in vitro*, l'on pourrait affirmer, en la comparant aux autres agents bactéricides, comme le sublimé par exemple, que la Gonacrine est une substance bactéricide médiocre. Mais, il faut dire, que dans l'organisme, les conditions sont toutes autres : il faut tenir compte du milieu qui est du sérum, de la diffusibilité du médicament, et de l'action de celui-ci sur les défenses naturelles de l'organisme et sur les tissus. Nous allons donc étudier son action bactéricide sur l'animal vivant.

2° IN VIVO

Les premiers expérimentateurs furent *N. Neufeld* et *Schiemann*. Ces auteurs eurent la conviction que la Gonacrine était un antiseptique puissant qui, entraîné par le courant sanguin, pouvait tuer les bactéries sur l'animal vivant ; aussi la recommandaient-ils surtout dans les septicémies staphylococciques et streptococciques. Un peu plus tard, *Feiler* la recommanda en tant

que désinfectant superficiel et cela en se basant sur de nombreuses recherches. Les expériences se firent sur des cobayes au point de vue de la désinfection superficielle des plaies et de l'antisepsie profonde. L'infection expérimentale avait lieu avec le bacille de la diphtérie. D'après lui, il ne pouvait atteindre la toxine, mais en faisant des cultures à partir de la plaie, il s'est rendu compte que les germes étaient arrêtés dans leur développement et tués petit à petit jusqu'à ce que l'infection soit empêchée. *L. Franz* rapporte aussi le résultat d'expériences faites pour traiter des plaies arrosées avec une culture de bacilles de la diphtérie. La concentration qui empêchait le développement des germes après 24 à 48 heures, était pour la Gonacrine de 1 : 25.600 et 1/128.000. La concentration qui tuait ces germes au bout de 2, 9, 24 et 28 heures était de 1 : 2.000, 1 : 8.000, 1 : 32.000, 1 : 32.000.

De nouveaux travaux furent faits sur ce sujet par *Reinhardt* et *Schiemann*. *Lichtenstein* dans la *Med. Klinik* de 1922, les résume ainsi : « L'action antiseptique dans les plaies fraîchement infectées est directement mortelle pour les germes. Les poisons bactériens, et dans ce cas, la toxine diphtérique est influencée par la Trypaflavine, en ce sens qu'il y a neutralisation du poison ».

Chez la souris, *Schiemann* infecta des plaies avec le bacille de *Friedlander*, le *B. typhi murium*, des staphylocoques et des streptocoques. Il les traita ensuite avec un mélange de Gonacrine et de sublimé. Il obtint ainsi une guérison rapide. En effet, pendant que le sublimé détruisait uniquement les germes superficiels, à cause de son action coagulante vis-à-vis des matières albuminoïdes, la Gonacrine, grâce à son grand pouvoir de diffusion, réalisait l'antiseptie profonde de l'organisme.

Pour le bacille du choléra, *Baumgarten* montra qu'à faible dose, la Gonacrine possédait une action guérissante efficace chez les cobayes infectés, jusqu'à une demi-heure après l'injection, et chez les souris jusqu'à une heure et demie, action guérissante dont l'auteur contrôla la valeur soit par des recherches in vitro, soit par des recherches microscopiques en faisant l'épreuve des exsudats. Dans ce cas, le sublimé et l'acide phénique étaient sans action. Il est curieux de faire ressortir que, parmi les composés cherchés jusqu'alors, les dérivés de l'acridine soient les seuls en état d'amener la guérison d'une infection expérimentale avec le Bacille du choléra.

Enfin *Jausion, Vauzel et Diot*, en 1926, firent, lors de leurs essais de traitement de la Blennorragie par la Gonacrine, une constatation qu'il est intéressant de relater :

Pendant la cure intraveineuse que ces auteurs préconisaient, outre la régression souvent très rapide du gonocoque urétral, ils remarquèrent que, par suite de l'antisepsie gonacrinique, la flore secondaire des urétrites disparaissait. « 28 blennorragiens primaires traités par les injections de méthyl-acridine, présentaient après un mois de traitement, une goutte discrète ; l'on n'y voyait que quelques rares gonocoques, mais aucun germe d'association, 24 chroniques, traités par des lavages avec divers antiseptiques, témoignaient d'un microbisme urétral abondant et varié. »

Cette simple citation, vu le nombre de cas observés par ces auteurs, et la faible concentration de la Gonacrine dans l'urine, pourrait suffire pour nous donner, à elle seule, une idée sur l'action bactéricide, in vivo, de ce composé.

Néanmoins pour compléter les observations des différents expérimentateurs, nous ajouterons que *Rein-*

hardt, dans des recherches récentes, a montré l'action de la Gonacrine, comparativement aux autres bactéricides connus. Nous allons en donner un résumé :

Sur des cobayes, il produisit des lésions superficielles et les infecta avec des bacilles du choléra des poules, des pneumocoques et des streptocoques, germes très virulents pour ces animaux. Une demi-heure et plus après l'infection, il arrosait les lésions avec quelques centimètres cubes de ces désinfectants. Les blessures infectées non traitées furent toujours suivies d'une infiltration phlegmoneuse et d'une septicémie mortelle.

Reproduisons le tableau récapitulatif de ces expériences :

	1/2-2 h.	2-2 1/4 h.	Retardé
Gonacrine			
1/100	2:2		
1/1000	9:8	6:2	(3)
1/10.000	1:1		
1/20.000	1:0		
Iodoforme	2:2		
Eau oxygénée	1:0		
Teinture d'iode	2:0		(1)
Sublimé	4:3	6:4	(1)

Dans le tableau, 1/2-2 h. signifie que le traitement a été commencé 1/2 à 2 h. après l'infection ; 9/8, que sur 9 animaux traités, 8 ont été sauvés ; (3) dans la colonne retardée, que l'animal a péri trois jours après les témoins.

Les chiffres montrent que la Gonacrine est d'un effet sensiblement égal au sublimé et d'un effet supérieur aux autres antiseptiques, lorsque ceux-ci sont employés peu de temps après l'infection. D'ailleurs, *Reinhardt* fait observer lui-même que les résultats seraient peut-être différents si on employait les agents

désinfectants dans le vrai stade d'inflammation, car au moins, dans ce cas, la Gonacrine aurait l'avantage d'être diffusible, sans amener d'intoxication, comme c'est le cas du sublimé ou de l'iode.

Plus récemment, *Urbain et Chaillot*, ont essayé, comparativement l'action de la Gonacrine et d'autres médicaments, comme le novarsenobenzol, le cardyl, lors d'infection streptococcique expérimentale. Au point de vue préventif la Gonacrine a permis, sur 11 lapins inoculés, la guérison de 5 sujets et la survie de 3. Au point de vue curatif, la Gonacrine a amené une guérison et une survie. Ces résultats étaient presque identiques à ceux obtenus avec le novarsenobenzol. Et les autres de conclure : « Etant donné la rigueur de l'inoculation d'épreuve utilisée, ces essais sont intéressants et peuvent autoriser à conseiller leur emploi dans le traitement des streptococcies. »

La guérison dépend aussi en partie de la façon dont est employé l'antiseptique : ainsi *Feiler* eut d'excellents résultats dans l'infection locale même avec les streptocoques, en employant la méthode de *Morgenroth et Abraham*. Elle consiste, lors d'infection expérimentale et d'essais de traitement, à faire à l'entour du point d'inoculation de la matière virulente, quelques injections du liquide antiseptique qui, en l'occasion, était de la Gonacrine.

Ainsi la façon d'intervenir importe pour beaucoup dans la guérison.

VARIATIONS DE L'ACTION BACTÉRICIDE

L'on s'est demandé si l'on ne pourrait pas augmenter son action en tenant compte de la réaction du milieu, et en se rappelant que l'on est en présence d'un colorant.

L'influence de la réaction du milieu a été très discutée. Des recherches de *L. Fleischer* et *S. Amstér* prouvèrent qu'un simple changement de la concentration en ions hydrogène, par l'addition de phosphates faisant l'effet de substances tampon, amenait aussi un changement de l'action désinfectante de la Gonacrine. Ils montraient, de plus, que l'action des colorants acides était renforcée par l'augmentation de concentration en ions H, et celle des colorants basiques renforcée par la diminution de la concentration en ions H. *Davis* et *Harrel* précisèrent cette action d'après des essais in vitro, en mettant nettement en évidence l'action favorisante de l'alcalinité ; d'après *Marrer*, le PH optimum est de 11. C'est pourquoi se basant sur ces faits, *Crohn* et *Rosenberg* faisaient alterner dans le traitement de la colite ulcéreuse, les lavages bicarbonatés à 5 % et ceux à base de méthylacridine.

Enfin, tout récemment, *Jausion* et *Vaucel* associaient à l'injection de Gonacrine, celle de sérum physiologique à 30 %, car d'après eux, il y aurait une plus prompte action du colorant. Mais il y a un fait à préciser, c'est que la solution alcaline ne peut être injectée mélangée à la Gonacrine, car il se produit une précipitation.

Quant à la propriété qu'a la Gonacrine d'être un colorant, elle fut utilisée pour la première fois par *Jausion* et *Vaucel*. Ils pensèrent qu'il serait peut-être plus intéressant pour renforcer l'activité de la Gonacrine d'appliquer les règles élémentaires de la teinture. En effet, lorsqu'on veut combiner deux corps (Gonacrine et tissus) il faut en faire agir un troisième ou mordant qui rendra la soudure plus intime entre les deux premiers.

Mais d'après *Ehrlich* l'action chimiothérapique étant due à la prédominance du pouvoir parasitotrope sur

le pouvoir organotrope, le mordantage pourra selon les cas présenter des propriétés, favorables ou néfastes suivant que ce sera l'un ou l'autre de ces pouvoirs qui sera accru. Or, s'il s'est trouvé que pour le cas qui nous intéresse, la Gonacrine a vu son pouvoir parasitotrope augmenté.

Comme mordant, le tanin fut d'abord essayé, mais il avait une action irritante et provoquait un empatement douloureux lors de la filtration dans les tissus. C'est pourquoi *Jausion* et *Vauzel* recoururent aux aluns et plus particulièrement à l'alun de chrome.

La guérison obtenue d'une façon plus rapide par ce procédé, les incitèrent à le recommander non seulement dans le traitement de la blennorrhagie mais aussi en médecine générale.

Toutefois il convient de ne pas prolonger l'injection d'alun de chrome pendant plus d'une semaine, car il amène une constipation passagère.

MÉCANISME DE L'ACTION BACTÉRICIDE

Avant d'étudier les diverses théories proposées pour expliquer le mécanisme de l'action bactéricide de la Gonacrine, voyons comment se comporte cette substance vis-à-vis des défenses naturelles de l'organisme, en un mot comment la phagocytose est influencée.

En effet, pour qu'un antiseptique soit digne d'être employé, il ne faut pas que la concentration nécessaire pour tuer les micro-organismes, ait une influence néfaste sur la phagocytose ; c'est le cas pour l'acide phénique qui, à une dilution de 1/250 à 1/500 tue les microbes mais empêche aussi la phagocytose. Contrairement à cela il résulte des expériences, que la Gonacrine détruit le staphylocoque et le streptocoque à une con-

centration qui peut être de $1/50.000$, alors que la phagocytose n'est empêchée qu'à partir de $1/500$.

Les auteurs considèrent la dilution pour laquelle un antiseptique est encore bactéricide et la concentration pour laquelle la phagocytose commence à être influencée ; le chiffre obtenu est le coefficient thérapeutique (CT). Ainsi pour le staphylocoque et le streptocoque on

$$a : \frac{1/500}{1/50.000} = 100. \text{ Plus cette valeur est élevée, meilleur est le médicament.}$$

Pour la Gonacrine, il n'est qu'un cas où cette valeur tende vers 1 et descende même au-dessous de 1, c'est dans son action sur les paratyphiques ; dans tous les autres cas, elle est au-dessus de l'unité. Cela prouve que même si la Gonacrine n'agissait pas sur les microbes à une concentration supérieure à 1 pour 500, les défenses de l'organisme ne seraient gênées en aucune façon. Nous verrons un peu plus loin que ce colorant déclanche au contraire une hyperleucocytose.

Quel est le mécanisme de l'action bactéricide de la Gonacrine ? Il existe trois théories.

Celle de *Browning* et *Cohen*, conforme aux théories d'*Ehrlich*, la plus simple, qui ne voit qu'une action directe sur les germes. Pour cela ces auteurs se basent sur des cultures in vitro faites à partir d'eau peptonée additionnée de sérum de bœuf, chauffée à 56° pour détruire ses aptitudes bactéricides.

La deuxième théorie est celle de *Jausion*, *Vaucel* et *Diot*. Tout en admettant une action directe de la Gonacrine sur les germes ils ne lui font jouer qu'un rôle secondaire. D'après eux la guérison ne serait due qu'à une exagération de l'activité cellulaire qui serait le résultat du photodynamisme. En effet, il est à remar-

quer que les sujets en traitement ambulatoire guérissent plus rapidement que les hospitalisés à l'ombre des salles, et pour tous, les cures d'été sont un peu plus brèves que celles d'hiver. Enfin il résulte d'après de nombreuses expériences (*A. P. Dustin-Frank, L. Meleney et Zung Dan Zan*) que la Gonacrine est un agent caryo-clasique d'une rare intensité amenant une polynucléose proportionnelle à la quantité de produit injecté, lors d'infection expérimentale. *Norioka*, d'accord avec ces auteurs, prétend que l'injection intraveineuse déclenche une action bactéricide qui est suivie d'une augmentation du pouvoir phagocytaire des leucocytes.

C'est alors que les auteurs se posent cette question : « Leucocytose et multiplication des caryokinèses ne sont-ils pas le fait d'un processus ayant pour résultat dernier la phagocytose ou la bactériolyse ? L'excitation nucléaire provoquée par la Gonacrine ne dépendrait-elle pas en quelque mesure du photodynamisme acridinique ? ».

Et d'après eux, leur théorie recevait confirmation dans le fait suivant : dans les septicémies graves où les malades ne peuvent réagir, la trypaflavine ne donne que des mécomptes. Par contre, la cure ambulatoire ne donnerait des résultats que grâce aux phénomènes cellulaires et à l'action photodynamique.

Enfin la troisième, intermédiaire entre les deux précédentes, qui est due à *Bohland*. Pour cet auteur la Trypaflavine aurait une action empêchante sur le développement des agents des maladies, ce qui permettrait à l'organisme infecté de réagir contre ces agents, en formant des anticorps, qui eux, auraient une action directe sur les germes.

En résumé, il semble que les dérivés de l'acridine agissent autant sur les cellules organiques que sur le microbe.

APPLICATIONS

En se basant sur l'action bactéricide de la gonacrine, on pensa tout d'abord l'employer pour la stérilisation bactérienne du virus variolique. D'après *Illert* la virulence vaccinale du virus traité par la gonacrine se trouve semblable à celle du virus glycérimé. Un deuxième avantage réside dans le fait qu'au moment de l'inoculation, la gonacrine agit comme désinfectant de la blessure. Semblables constatations furent faites par *Groth* et *Arnold*, et *Gins*.

Reichert a remarqué que la gonacrine se comportait comme un bon conservateur du sang en vue de la réaction de *Wassermann*. D'après ses recherches, du sérum ayant une réaction de *Wassermann* positive, conservé par une solution de gonacrine à 1/750 à raison d'une goutte par cm³ de sang, possède toujours semblable propriété, même après contamination et un séjour de 12 à 14 jours à l'étuve. Du sérum à réaction de *Wassermann* négative, conservé avec de la gonacrine, a une conservation presque indéfinie. Ceci a lieu pour la plupart des sérums sauf celui du cheval, car *Abrendrot* constate que la gonacrine ne convenait pas pour la conservation du sang de cet animal.

Dans un autre ordre d'idées, tout récemment *Alessandrini* et *Sabatucci* se sont servis de la gonacrine comme moyen de différenciation des microbes du genre *Brucella*. La gonacrine en solution dans l'eau salée à 0,9/100 et à PH = 7,2 permet de différencier *Brucella Mélitensis* et *Brucella Abortus* des divers *Brucella Paramélitensis*. Au taux de 1/1.000 il n'y a aucune agglutination des deux premiers germes alors que les derniers s'agglutinent.

CHAPITRE III

Pharmacodynamie

VOIES D'ADMINISTRATION

En tant qu'antiseptique, la Gonacrine peut s'ordonner, soit par voie externe, soit par voie interne.

Par voie externe, on l'utilise surtout dans le traitement des plaies. Dans le cas de blessures superficielles, on se sert de solutions à 1 %, ou mieux encore de Gonacrine mélangée à une poudre inerte et absorbante comme la poudre de charbon dans la proportion de 5 %. Mais lorsqu'on se trouve en présence de fistules ou de plaies anfractueuses ayant besoin d'une irrigation répétée, nombre d'auteurs, en particulier *Wright*, et, *Browning* et *Cohen*, se basant sur les résultats obtenus dans le traitement des plaies de guerre, recommandèrent la Gonacrine employée sous forme de solution de Dakin à 1 : 1000, à laquelle ils ajoutaient 7 grammes de chlorure de sodium par litre.

Par la voie interne qui est utilisée dans le cas d'antiseptie profonde, on a recours aux injections intraveineuses, intramusculaires, ou bien à l'administration par la voie buccale.

Certes la voie musculaire évite les phénomènes de chocs, mais lorsque le succès est fonction de la rapidité de l'intervention, comme c'est le cas dans les affections endoglobulaires, il semble à notre avis qu'il faille préférer la voie intraveineuse qui est sans danger si la dose est convenable et si l'opération est bien faite.

Certains auteurs ont constaté un engorgement dou-

loueux et formation d'escarre, lorsqu'une goutte de la solution, après l'injection, arrive au contact du tissu périveineux. *Lisbonne* et *Balmes* signalent même une escarre étendue qui attaquant la région cervicale jusqu'à la paroi de la jugulaire a déterminé la production d'une hémorragie mortelle ; ceci est l'exception. Bien qu'il ne nous soit jamais arrivé rien de pareil, malgré nos nombreuses interventions intraveineuses, nous conseillons, l'injection terminée de laver en quelque sorte la seringue avec le sang de l'animal, de façon à éliminer toute trace du médicament qui se trouvant sur l'aiguille pourrait arriver au contact du tissu périveineux. Les solutions généralement utilisées par cette voie sont à la concentration de 2 pour 100.

La voie digestive ne semble pas devoir être utilisée chez les équidés et bovidés à cause de la fixation de la Gonacrine sur les substances alimentaires et des doses trop fortes à administrer. Toutefois, chez le chien, *Ariess* recommanda cette voie dans la gastro entérite.

DOSES

Il faut se reporter aux recherches faites par *Frohner*, sur ordre du Ministère de l'agriculture de Prusse. Les expériences furent entreprises sur 6 chevaux et 2 bœufs par la voie buccale, sous cutanée et intraveineuse.

Chez le cheval, l'administration par la bouche de 1-5 grammes de Gonacrine sous forme de pilules n'amène aucun trouble. 10 grammes provoquent de l'inappétence et une chute de température. Lors d'administration sous cutanée de 0 gr. 1 il y a formation d'œdème au point d'inoculation et pour 1 gr., on constate en plus de l'inappétence. Quant à l'administration de 0 gr. 1 à 2 gr. par voie intraveineuse, elle amène de l'inappétence ; toutefois, pour *Passantino Giuseppe*, la

dose thérapeutique par cette voie peut aller jusqu'à 0 gr. 5 par 100 kg. de poids vif.

Chez le bœuf : par ingestion, 1 à 5 gr. sont bien supportés ; 5 gr. provoquent une légère augmentation de température et 10 gr. une forte diarrhée. Par voie sous cutanée 1 gr. produit un œdème douloureux et de la nécrose. Par voie intraveineuse une dose de 0 gr. 5 à 1 gr. détermine de l'inappétence.

D'ailleurs, ces considérations relatives aux différentes doses administrées aux bovidés furent constatées aussi par nous, lors d'expériences que nous relaterons un peu plus loin.

Chez le chien 0 gr. 02 à 0 gr. 03 de Gonacrine par kg. administré par voie buccale est très bien supporté. Par voie sous cutanée 0 gr. 1 amène la formation d'œdème et un peu d'inappétence. Quant à la voie intraveineuse, elle est un peu désagréable à employer parce qu'il se produit toujours un léger choc. Malgré tout, nous pouvons dire que nous n'avons jamais eu un cas de mort dû à ce phénomène. La dose employée généralement, est de 0 gr. 015 par kg., par voie intraveineuse ou intramusculaire. Pour nous résumer, voici dans un tableau les doses thérapeutiques :

	Par voie buccale	Par voie intraveineuse
Cheval	5 à 7 gr.	0 gr. 1 à 2 gr.
Bœuf	5 à 7 gr.	0 gr. 5 à 1 gr.
Chien	0 gr. 02 à 0 gr. 03 par kg.	0 gr. 015 par kg.

ACTION SUR L'ORGANISME

a) *Action générale.* — Au point de vue pharmacologique, la Gonacrine a une action semblable à celle des alcaloïdes, c'est-à-dire paralysante. L'action principale

est sur le centre de la respiration. Des petites doses (0 gr. 01 à 0 gr. 03, par kg. de lapin) par voie intraveineuse amène une augmentation de l'excitabilité réflexe et accélération de la respiration, puis diminution. Avec des doses plus fortes, la mort arrive par arrêt de la respiration. *Passantino Giuseppe*, essaya sur le cheval des doses croissantes de trypaflavine de 0 gr. 25 à 1 gr. par 100 kg. de poids vif. A une dose de moins de 0 gr. 25 on a une légère augmentation de la température, augmentation du pouls et de la respiration. De 0 gr. 25 à 0 gr. 5, mêmes phénomènes, mais en plus, traces d'albumine sans sucre. A la dose de 1 gr., l'urine est jaune fluorescente, avec de l'albumine dans la proportion de 1 : 1000 ; à cela s'ajoute de l'inappétence et de l'amaigrissement. Sur le système circulatoire, la Gonacrine a une action dépressive en s'attaquant au cœur et aux vasomoteurs périphériques, mais ceci à des doses 2 à 3 fois supérieures à celles amenant l'arrêt de la respiration. Dans ce cas, on peut provoquer l'arrêt du cœur en provoquant la respiration artificielle. La paralysie des muscles striés est analogue à celle produite par le curare ; toutefois, on ne peut dire si le centre circulatoire est atteint lui aussi. Quant à la température, des doses ordinaires en amènent l'augmentation ; ce n'est qu'avec de fortes doses que celle-ci est abaissée.

Quelle est son action sur le système reticulo-endothelial et par suite sur les éléments du sang ?

D'après *Stephan* les injections intraveineuses de Trypaflavine à forte dilution n'ont aucune influence visible sur le normale « Bindegewebsapparat » ; contrairement à la toxine qui lui est nuisible et l'affaiblit dans sa fonction, ces injections le tonifie et donne à sa fonction une forte impulsion qui peut aller jusqu'au complet rétablissement de cette dernière. *Lauschke*, et plus tard *F. Donath* et *A. Perlstein* confirmèrent d'après des

recherches sur des animaux et des recherches cliniques les données de *Stephan*, et sont d'avis que d'étroits rapports existent entre la Trypaflavine et le système réticulo endothelial.

En effet la formule sanguine des malades traités par la Trypaflavine montre que l'effet guérissant est lié à la formule leucocytaire dans le sens d'une augmentation des monozytes. *Frank L., Meleney et Zung Dan Zan* précisèrent qu'une injection sous-cutanée ou intraveineuse de Gonacrine produisait une leucocytose de moyenne intensité qui était proportionnelle à la quantité de produit injecté. Les lymphocytes ne sont pas influencés, les grands mononucléaires et les formes de transition augmentent vite et persistent longtemps. Quant aux globules rouges, peu après l'injection, leur nombre diminue d'un demi-million par centimètre cube, et ceci peut se produire à plusieurs reprises sans anémie consécutive.

Récemment *Velu, Zottner et Ipousteguy*, craignaient, au début de leurs essais de traitement des piroplasmoses, que la Gonacrine, en bloquant le système réticulo-endothélial, n'ait une action néfaste sur les défenses naturelles de l'organisme, ainsi que c'est le cas pour les doses trop fortes de trypanobleu. Il n'en fut rien, tous les animaux traités et guéris furent suivis, et aucun n'a présenté de rechute.

D'une façon plus générale, qu'elle est l'action de la Gonacrine sur les tissus ?

Ce que l'on peut affirmer de prime abord c'est que la Gonacrine n'est pas nocive pour les tissus ; cette constatation avait été faite par *Ehrlich* après qu'il eut reconnu que seuls les groupements méthylés fixés sur les noyaux acridiniques présentaient cet inconvénient.

Si l'on prend le cas d'une plaie que l'on traite avec une solution convenable de Gonacrine, on constate,

aucune réaction sur les bords, l'apparition de bourgeons régénérateurs d'évolution normale, le tarissement des sécrétions et la formation d'une mince pellicule. Par conséquent aucune action nuisible sur les tissus sains. Ce qui frappe le plus c'est le tarissement des sécrétions, phénomène qui est surtout constaté sur les muqueuses (*Baer et Klein*, et *Bohland*). Et loin d'y avoir une action nocive, il y a au contraire une action stimulante sur les tissus par la formation de granulations et aucun arrêt dans les défenses naturelles des tissus (*Browning, Flesch*).

Keysser annonce que dans le traitement des plaies avec de la gaze trypaflavinée, il observa une pellicule épaisse à la surface de la plaie, qui, à son avis, est nuisible aux tissus, aussi chercha-t-il à le prouver par une méthode bioscopique qu'il décrit dans un deuxième ouvrage.

D'après cette méthode l'action des antiseptiques sur les tissus peut être contrôlée *in vitro* ; l'auteur utilise la propriété qu'ont des morceaux de tissus plongés dans une solution de tellurate de potassium, de réduire le tellure en amenant la formation de précipité gris ou noir. D'après *Keysser* les tissus morts ou cuits perdent cette propriété, et l'absence ou l'apparition de réduction prouve ou non les dommages causés par les antiseptiques, et dans le cas qui nous intéresse par la Trypaflavine. *F. Munster* prouva expérimentalement que ces avances étaient fausses, et d'après ses recherches, la réduction n'est pas propre qu'aux tissus vivants mais aussi aux tissus morts. Aussi *Ritter* ainsi que *Carshaw* et *Templeton* résolurent-ils la question en faisant des coupes à partir de tissus traités avec la Trypaflavine. Leurs conclusions correspondent aux constatations chimiques et microscopiques et ne confirment en rien les résultats défavorables de *Keysser*.

Enfin la Gonacrine en injection dans la veine a la propriété de provoquer un choc. Nous avons constaté ce phénomène chez le chien, mais jamais chez le cheval et chez le bœuf ; il y a choc physiologique mais non choc clinique.

OBSERVATION : Sur un chien de race commune du poids de 5 kg., on fait une injection dans la saphène de 10 cm³, d'une solution à 2 %, soit 0 gr. 04 par kilog. L'animal fait de grandes inspirations, puis tombe. Les mouvements respiratoires sont imperceptibles à l'examen du flanc, tétanie par moments, puis résolution musculaire ; défécation : cela dure de 4 à 5 minutes. Au bout de ce temps, les mouvements respiratoires réapparaissent rares et espacés, puis l'animal étant remis sur pattes, se met à courir. Pulsations, 94 à la minute.

Mouvements respiratoires, 20 par minute : température, 38°.

Le lendemain, on constatait les chiffres suivants : Pulsations, 140 par minute ; mouvements respiratoires, 26 par minute ; température : 39°2.

Dans plusieurs autres expériences identiques, semblables constatations ont été faites ; dans aucun cas, la mort n'est survenue bien que la dose fût assez éloignée de la dose thérapeutique. De plus, on peut y voir la confirmation de constatations faites par certains auteurs, relatives à l'action générale de la Gonacrine.

Par ingestion les phénomènes précédents sont moins nets et on ne constate pas de choc. A dose faible et répétée, la Gonacrine n'a aucune action. C'est ainsi que, *Ellinger*, lors d'administration à des lapins (poids de 1250 à 1500 gr.) de 50 à 100 milligrammes du médicament pendant 5 semaines, constata que les lapins le supportaient très bien et que parfois il y avait des augmentations de poids, comme dans l'arsénothérapie.

D'après les expériences que nous avons faites sur le

chien, il résulte qu'une dose de 0 gr. 02 par kilog, donnée par la voie buccale ne détermine aucun trouble ; à la dose de 0 gr. 04 l'animal vomit, il a de la diarrhée, reste abattu et prostré pendant un jour. Les jours suivants il reste de l'inappétence. En somme, dès que l'on dépasse la dose thérapeutique on a des troubles qui ne sont que passagers et sans danger, et ce n'est qu'à des doses plus élevées que l'action du médicament se fait sentir sur la respiration et la circulation.

b) *Action locale.* — La plus importante est celle qui se manifeste sur le rein. En effet, si l'on injecte une quantité suffisante de Gonacrine à un chien, et qu'on le sacrifie, le rein est fortement congestionné dans la couche corticale. Ceci pourrait expliquer des accidents d'azotémie relevés par certains auteurs à la suite d'injections répétées (*Levrat et Badinaud, Lemierre et Lenègre*). La Gonacrine ne ferait qu'accroître la gravité d'une néphrite, mais serait incapable de la déterminer avec des doses thérapeutiques, car si l'on considère le nombre des sujets traités, le nombre de ceux ayant succombé à une azotémie sont en nombre infime. Tout ce que l'on peut constater lors de doses un peu fortes, c'est l'apparition d'albumine dans l'urine.

ÉLIMINATION. FIXATION PAR LES TISSUS

L'emploi des matières colorantes en médecine vétérinaire est, on le sait, en quelque sorte étroitement lié au devenir de celles-ci après leur administration à un animal. Naturellement ceci ne se pose que pour les animaux destinés à la boucherie ou pour ceux donnant du lait. En effet, tel produit qui colorera la viande pendant un temps trop long, verra son emploi se restreindre malgré son efficacité. L'abatage étant fonction de cette durée, il peut s'en suivre une perte économique

importante pour le propriétaire. Quant au lait, il ne pourra être livré à la consommation, et les produits dérivés pas utilisés (à moins que le médicament ne se fixe que sur la matière grasse ou la caseïne), si l'élimination par la mamelle est trop importante. On voit donc l'importance de ce problème, dont la solution amènera dans la pratique soit l'adoption ou le rejet de tel médicament. C'est pourquoi nous nous étendrons un peu longuement sur ce sujet : Elimination et fixation de la Gonacrine.

Cette question fut d'abord étudiée par *Lenz*, puis par *Neufeld* et *Schiemann*. Dans le courant sanguin, après l'injection, la Gonacrine disparaît rapidement. Après 15 minutes, il y en a encore 1 : 120 de la dose initiale, et au bout de 30 minutes, 1 : 200.

Ces recherches s'effectuent d'après le degré de fluorescence. Mais où passe le médicament aussi rapidement ?

Truc, à la Société de Biologie, fait remarquer qu'une solution de Gonacrine de 2 cm³ à 0,5 % injectée à des cobayes, suffit pour faire apparaître 30 minutes plus tard la fluorescence de l'urine, et, qu'en sacrifiant le cobaye à ce moment, l'examen montre des glomérules sombres. Chez l'homme, l'apparition de la fluorescence dans l'urine, après injection de 5 cm³ d'une solution de 0,5 % a lieu au bout de 10 à 15 minutes. Mais cette élimination ne se poursuit pas suivant la même concentration ; dans les premiers jours, il en apparaît 1/3 dans l'urine.

Marcenac, professeur de clinique à l'Ecole de Cavalerie de Saumur, en administrant des doses de 20 et 25 milligrammes par kilog. à des chevaux, doses qui furent supportées sans inconvénient, ni choc, ni trouble quelconque, remarqua que dès la 3^e heure après l'ingestion, la présence de Gonacrine dans l'urine se traduisait

par la fluorescence de celle-ci. L'élimination se fait aussi avec la bile : pour la mettre en évidence, il suffit d'ajouter un cristal de nitrite de soude et quelques gouttes d'acide chlorhydrique pour obtenir la coloration violette caractéristique, visible jusqu'à la dilution de 1 : 1.000.000.

Après une seule administration de 400 milligrammes, les urines montrent une coloration jaune pendant au moins 4 jours ; après plusieurs doses, jusqu'à 17 jours. *Ellinger* trouva chez un lapin après injection intraveineuse de 30 milligrammes, le premier jour 15 milligrammes, les deux jours suivants 2 à 3 milligrammes et le sixième jour, encore des traces de Trypaflavine. Après application, per os, la plus grande partie s'élimine avec les excréments, il n'y en aurait que 1/10 dans les urines.

L'élimination par le corps ne se produit pas si vite. D'après *Trubby*, le colorant s'accumulerait dans les muqueuses, d'après *Crohn* dans la peau, d'après d'autres, comme *Gay* et *Morisson*, dans les muscles. On en trouve également dans le foie, les reins et en petite quantité dans le cerveau. *Fleischmann* en constate aussi, après injection intraveineuse, dans le liquide cephalo rachidien une teneur assez grande : ceci est très important dans les méningites chez l'homme et pour l'emploi dans la maladie du jeune âge du chien.

Nous avons vu qu'en médecine vétérinaire, cette question de la fixation et de l'élimination de la Gonacrine était très importante du point de vue économique. Aussi, tout récemment, alors que ce produit commençait à être employé chez les animaux, *Panisset* et *Grasset*, puis *Panisset* et *Masson* firent des expériences à ce sujet.

Les essais portèrent tout d'abord sur des lapins et des chiens.

Sur les lapins, les expérimentateurs *L. Panisset* et

Grasset, employèrent des doses de beaucoup supérieures aux doses thérapeutiques, mais cela dans un but d'orientation et pour avoir une idée sur les phénomènes pouvant être déterminés par la gonacrine.

Dans ces expériences l'injection intraveineuse déterminait toujours un choc et à l'autopsie il y avait coloration des téguments, de la graisse et du muscle.

Chez le chien les doses utilisées furent assez petites (0 gr. 00125 par kg.). Elles furent supportées sans inconvénient. L'animal est autopsié de vingt quatre à cinquante deux heures après l'intervention ; la graisse, les muscles, le tissu conjonctif et l'urine sont légèrement colorés.

Avec des doses progressivement croissantes de 0 gr. 00125 à 0 gr. 00375 administrées à huit jours d'intervalle, l'autopsie faite huit jours après la dernière injection ne révèle aucune trace de coloration anormale.

Dans un dernier travail nous avons voulu nous rendre compte si la gonacrine était capable de traverser la barrière encéphaloméningée, et cela pour amener une désinfection du système nerveux lors d'infection localisée à cet organe (troubles nerveux dans la maladie de Carré). Nous allons relater l'observation que nous avons pu faire :

OBSERVATION I. — Un chien fox de 7 kg. reçoit en injection intraveineuse 5 cm³ d'une solution de gonacrine à 1 % (7 mgr. par kg.). L'injection provoque un léger choc sans durée et sans gravité. Sacrifié, vingt-quatre heures plus tard, le chien ne montre pas de coloration anormale des viscères, sauf sur le rein. Cet organe est fortement congestionné ; sur la coupe, la couche corticale offre une coloration jaune verdâtre, fluorescente. L'urine est très nettement colorée. Aucune coloration du cerveau.

OBSERVATION II. — Un chien, race commune, 7 kg. 700, reçoit 70 centigrammes d'hexaméthylène tétramine (10 cgr par kg.) par injection intraveineuse, puis dans la même

veine et dans le même temps, 10 cm³ d'une solution de gonacrine à 1 % (12 mgr par kg.) : car nous pensons que l'uroformine, pouvant atteindre le système nerveux, favorisera le passage de la barrière encéphalo-méningée à la gonacrine.

Après cette intervention, le sujet tombe, rejette des excréments et de l'urine, reste inerte un moment, puis se relève et court comme auparavant. On remarque que la muqueuse buccale, au niveau des gencives et de la langue, et la conjonctivite, sont teintées de jaune.

L'animal est sacrifié dix-sept heures après l'injection. La vessie renferme une urine fluorescente. Le rein est congestionné, la couche corticale colorée. Tous les viscères sont teintés. Le cerveau est faiblement coloré en jaune, la partie corticale surtout a fixé la matière colorante, mais cette dernière n'est retenue qu'en faible quantité.

Chez les bovins, la fixation et l'élimination de la gonacrine furent étudiées soit après injection intraveineuse soit après ingestion.

Par la voie veineuse, le médicament utilisé en solution dans l'eau distillée stérile à 1/20 était injecté dans la veine jugulaire. Aucune complication locale n'a été enregistrée.

Avec des doses de 0 gr. 0008, 0 gr. 00160 et 0 gr. 00182 par kg., l'intervention n'a été suivie d'aucune réaction.

Avec des doses de 0 gr. 0024 et 0 gr. 003 par kg., des réactions bénignes et fugaces se produisirent (un léger état de stupeur, des tremblements musculaires).

Il convient de dire que pour apprécier l'élimination par la glande mammaire, *Panisset* et *Grasset* établirent une échelle colorimétrique dont les tubes témoins étaient reconstitués lors de chaque observation.

Des animaux ayant reçu des doses de 0 gr. 0008 et 0 gr. 00182 par kg. donnaient un lait normal.

Reproduisons une observation faite par ces auteurs.

Il est injecté par voie veineuse 3 mgr. de gonacrine par kg. à une vache de 630 kg. Elle présente alors un

peu de stupeur, vite dissipée. Six heures après l'injection, la traite donne un lait légèrement coloré en bleu vert soit $1/10.000$ de mgr. par cm^3 . Le lait en quantité égale à celui des traites précédentes, ne présente aucune amertume.

Dix-huit heures après l'intervention, le lait a encore une légère coloration soit $1/20.000$ de mgr. de colorant par cm^3 .

Trente heures après l'injection, troisième traite, la coloration du lait est normale.

Les auteurs ont essayé d'estimer la quantité du médicament décelable au fur et à mesure de l'élimination, ils ont trouvé 0 gr. 52 soit $1/3.500$ de la quantité administrée. Le reste est sorti de l'organisme pour une grande part, avec l'urine et avec les excréments par l'intermédiaire de la bile.

Par la voie buccale un seul animal servit à nos expériences. La gonacrine était donnée sous forme de capsules.

OBSERVATION. — Une vache de 640 kg. reçoit 6 gr. 5, soit 10 mgr. par kg. La déglutition s'est faite régulièrement, car lors de la rumination, la gonacrine n'est pas apparue dans la salive, les capsules ayant franchi la gouttière œsophagienne.

Six heures après l'ingestion, l'urine seule est fluorescente, et la gonacrine est dans la proportion de $1/500$ à $1/1000$ de mgr. ; donc l'on peut conclure que le sang a servi d'intermédiaire.

De la vingt-troisième à la trente-et-unième heure, le lait est à peine modifié, le colorant qui, s'y trouve est en quantité infime de l'ordre de $1/20.000$ de mgr.

A la quarante-cinquième heure, le lait est normal, l'urine est encore fluorescente ($1/20.000$ de mgr.).

Douze jours plus tard, la même vache ingère encore 6 gr. 5. Neuf heures après l'ingestion, le lait est légèrement coloré. De la vingt-cinquième à la trente-et-unième, le lait a le même aspect : la concentration de la gonacrine est

de l'ordre de $1/10.000$ mgr. A la trente-sixième heure, le lait est un peu plus coloré, mais toujours au voisinage de cette même concentration.

Le deuxième et troisième jour, le changement du lait est difficilement appréciable. Le quatrième jour, le lait est normal.

Sept jours après le second essai, la même vache ingère 12 gr. de gonacrine (plus de 18 mgr. par kg.). Quatre heures après l'ingestion, l'urine est fluorescente.

Dix-huit heures après l'ingestion, le lait est très légèrement modifié, son changement s'accuse jusqu'à la trente-et-unième heure, bien que sa concentration en gonacrine ne soit que de l'ordre de $1/10.000$ mgr.

Avant la quarante-huitième heure, le sujet est inquiet, ballonné, sans appétit, la diarrhée est abondante, la sécrétion du lait est diminuée. L'urine est très nettement colorée.

Ce n'est qu'au bout du quatrième jour que l'animal redevient normal et que l'élimination de la gonacrine par le lait est visiblement terminée.

Mais les autres constatations qui furent faites à la suite de ces expériences, sont du plus haut intérêt au point de vue économique

D'abord, l'administration de gonacrine chez les bovins ne fait pas abaisser la quantité de lait, ni diminuer le taux de la matière grasse.

L'élimination visible par le lait du médicament, est très réduite (trente heures environ) : ce lait n'étant pas marchand, pourra toutefois être utilisé pour faire de la crème, en raison de l'insolubilité de la gonacrine dans les graisses.

Enfin, dans cette expérience et les précédentes, certains animaux furent livrés à la boucherie quinze jours après la dernière intervention : chez chacun on ne remarqua trace de coloration.

Cette constatation fut faite aussi par *Schwerdt* et ceci montre l'avantage de l'emploi de la gonacrine dans le traitement des animaux atteints de piroplasmose à la place du trypanoblu.

En effet, *Hupka*, *Schwerdt*, *Junack* et *Asmann*, re-

marquèrent que ce dernier colorait d'une façon intense les tissus élastiques de la paroi abdominale, des ligaments et des artères et qu'il ne s'éliminait qu'au bout de plusieurs mois.

Pour cette raison à l'abattoir de Berlin 15 animaux furent saisis en 1930.

On voit donc l'intérêt qui s'attache à cette question et c'est la raison pour laquelle nous nous sommes étendus, prouvant la disparition de la coloration jaune verdâtre de la gonacrine au bout de très peu de temps.

PHOTOSENSIBILISATION

Nous pouvons aussi comprendre dans ce chapitre la propriété qu'a la Gonacrine d'être une substance photosensibilisatrice c'est-à-dire de donner lieu à des accidents nettement définis chez l'individu auquel on administre ce médicament, et qui est soumis à l'influence de la lumière solaire. Ceci est dû à ce que la Gonacrine est une substance fluorescente, c'est-à-dire capable d'émettre un spectre distinct du spectre d'absorption, propriété qui lui est conférée par le groupement fluorophore.

Mais comment se produit ce phénomène et quelle explication en donne-t-on ?

Pour cela, il faut se reporter aux travaux récents de Guillaume. La production des accidents serait due à la réunion, sur une cellule vivante, d'un corps sensibilisateur et d'un faisceau lumineux, qui a pour effet la production de substances toxiques qui peuvent, alors agir sur d'autres cellules comme le font n'importe quelles substances toxiques. Il faut, pour qu'il y ait photosensibilisation, que l'épiderme muqueux soit imprégné par la sensibilisante. D'autre part, des différences observées chez des individus différents, dans la photosensibilisation, s'expliquent par le fonctionnement plus

ou moins parfait des fonctions antitoxiques. Tout permet de penser que les altérations de ces appareils de défense permettent la libération et la fixation sur la peau du noyau fluorophore.

C'est *Stephan* qui, le premier, remarqua que la Trypaflavine avait une action photosensibilisatrice. Il vit chez des patients qui, après avoir reçu une injection intraveineuse, se trouvaient exposés à la lumière intensive de la journée, des plaques d'érythème et des formations vésiculeuses.

Mais lorsqu'il appliquait de la Trypaflavine à l'état de solution sur la peau, les phénomènes précédents disparaissaient.

H. John fit des expériences pour voir comment se comportaient des souris traitées avec la Trypaflavine, en présence de la lumière ou à l'obscurité. Les souris reçurent $0,5 \text{ cm}^3$ d'une solution à $0,005 \%$ en sous-cutanée. Celles qui furent à la lumière succombèrent, pendant que les autres survivaient. Mais cette question du photodynamisme acridinique fut étudiée à fond, tant au point de vue des phénomènes toxiques résultant du « coup de soleil acridinique », qu'au moyen d'y remédier, par *Jausion* et *Marceron*.

Ils remarquèrent qu'une injection chez l'homme de 5 à 10 cm^3 d'une solution à $1/50$ amenait au bout de 24 heures à 3 jours la production d'érythème, de papules et de pigments. Mais les constatations qu'ils firent ensuite sont du plus haut intérêt.

Tout d'abord le photodynamisme accroît l'effet bactéricide de la Gonacrine et par conséquent amène une guérison plus rapide des sujets atteints de blennorragie, ensuite si on a à craindre des accidents trop sérieux chez des sujets sensibles, il suffit d'administrer un corps antiphotocatalyseur qui en la circonstance est la résorcine à la dose de 0 gr. 25.

Par conséquent en médecine humaine les accidents phototoxiques dus à la Gonacrine peuvent exister, mais ce n'est qu'un demi mal puisqu'il existe une antidote.

Est-ce qu'en médecine vétérinaire ce danger est à craindre ?

On peut répondre non, sauf chez les animaux ayant des parties non pigmentées et non couvertes de poils. Dans toutes les expériences que nous avons faites sur les chiens dont la robe était de couleur foncée, ceux-ci étaient attachés devant le chenil pendant le jour. Nous ne nous sommes jamais aperçus de l'apparition de phénomènes cutanés.

Nous avons fait une expérience sur un chien fox, du poids de 7 kg., à poils blancs, auquel on a administré une dose de 20 mmgr. par kg. ; cet animal a été soumis comme les précédents, à l'influence des rayons solaires. Le phénomène que l'on ait observé fut un léger érythème sur le pourtour des lèvres, érythème qui s'arrêtait juste à la limite de la pigmentation. Sur le reste du corps, on n'a rien remarqué d'anormal.

C'est le seul accident que l'on ait constaté, aussi peut-on dire qu'il est bénin, d'autant plus que les injections faites chez le chien, dans la piroplasmose, par exemple, sont au nombre de 3 au maximum, alors que chez l'homme dans la blennorragie, elles peuvent aller jusqu'à vingt.

CHAPITRE IV

Nous allons maintenant envisager les emplois thérapeutiques de la Gonaerine ; nous le ferons succinctement en médecine humaine, pour nous étendre plus longuement sur les nouveaux emplois de ce médicament en médecine vétérinaire.

A. — EN MÉDECINE HUMAINE

La trypaflavine comme son nom l'indique avait été destinée à lutter, selon les prévisions d'Ehrlich, contre les trypanosomiasés, mais les expériences prouvèrent qu'elle n'avait aucune action trypanocide. Ce n'est qu'un peu plus tard, qu'un anglais, *Browning*, en étudiant ses propriétés, lui découvrit un pouvoir bactéricide. Elle fut alors employée pendant la guerre, sous le nom d'Acriflavine, par les chirurgiens britanniques, et en particulier par *Stowell*, dans le traitement des plaies de toute nature et comme antiseptique du péritoine. Ces auteurs lui reconnurent, en plus de son action bactéricide une nocivité minime pour les tissus, peu de toxicité, un bon pouvoir de diffusion et de désodorisation. Après le traitement, on constate une amélioration de l'état général, une chute de température, la disparition de l'œdème inflammatoire, la purification de la plaie et sa régénération. L'emploi du chlorométhylate de diamino acridine fut alors étendu au traitement des phlegmons, des abcès et des fistules par les médecins anglais et allemands, tels que *Browning*, *Kennaway*, *Carslaw*, *Templeton*, *Kolle*, *Flesch*.

Etant donné les bons résultats obtenus, les recherches

se poursuivirent et à la suite des expériences, tant in vitro qu'in vivo, prouvant son action bactéricide et son manque de nocivité pour un organisme, quel que soit le mode d'administration (*Bohland*), son emploi se vit s'étendre au traitement des infections internes et des septicémies soit vraies, soit intermittentes.

Après la constatation faite par *Davis* et *Harrel* en 1918, on l'utilisa contre la blennorrhagie en tant qu'antiseptique urinaire. En 1919, *Watson* fondait de réels espoirs sur une expérience personnelle de 222 cas traités, dans l'armée britannique, par injections intra urétrales. Des succès furent enregistrés par *Browning*, *Gulbranson*, *Schonfeld* et *Haupt*, lors d'injections intra-veineuses, dans la gonococcie masculine et féminine. Mais ce n'est qu'en 1925 que cette question fut mise au point à la suite des travaux des français, *Jausion*, *Diot* et *Vourexakis*, sur le chlorométhylate de diamino acridine, auquel ils donnèrent le nom de Gonacrine. Ils employèrent la voie intra-veineuse car seule la voie sanguine pouvait permettre la stérilisation des glandes péri-urétrales, ces dernières étant des anfractuosités de tout ordre. Sur les sujets infectés pour la première fois, le traitement acridinique amenait l'abortion dès la troisième ou quatrième injection, et dans ce cas le gonocoque disparaissait du pus au bout de 24 à 48 heures. Mais cette médication est surtout intéressante pour la gonococcie féminine qui demande de très vastes désinfections. Le colorant était en solution dans l'eau distillée au taux de 1 : 50. Les injections avaient lieu trois fois par semaine, et la guérison demandait soit 5 à 6, soit même 9 semaines, suivant que l'on avait affaire à une maladie au début, ou en pleine évolution ou à une récurrence. Les succès se montaient à plus de la moitié, et les échecs à 6 % environ lors de leurs premiers essais, le nombre des sujets traités s'élevant à 67. Dans

des publications qui suivirent, *Jausion* et *Marceron*, puis *Jausion*, *Vaucel* et *Diot*, s'appliquèrent à perfectionner cette méthode et à donner une explication du mode d'action de la Gonacrine, ainsi que nous l'avons vu un peu plus haut.

Vers le même moment, vu les résultats obtenus dans les gonococcies, et à la suite de la forte action bactéricide de la Gonacrine sur le méningocoque, *Friedmann* et *Deicher*, en 1925, guérissent un malade atteint de méningococcémie de forme pseudo-palustre par deux injections. En 1928, *Darre*, *Aalbot* et *Lafaille*, décrivent deux cas de septicémie méningococciques subaiguë, qui ayant résisté à tous les traitements institués, ont été guéris très rapidement par des injections intraveineuses de trypaflavine. Les auteurs concluent que les faits sont suffisants pour montrer la rapide et complète efficacité de la Trypaflavine dans les septicémies méningococciques en opposition avec l'action inconstante, passagère ou nulle de toutes les autres méthodes. Les succès dans cette maladie à forme pseudo-palustre ou à méningocoque du type A., ainsi que de ses complications, furent constatés par différents auteurs, que la Gonacrine soit introduite par la voie veineuse, ou mieux, intrarachidienne : la guérison rapide survenait dans tous les cas.

Dans ce groupe des septicémies intermittentes, on pourrait ranger aussi la Fièvre de Malte. Nous avons vu précédemment l'action in-vitro de la Gonacrine sur *Brucella Mélitensis*, aussi chercha-t-on à l'utiliser contre cette maladie qui devient de plus en plus fréquente. On peut dire qu'aucun des traitements préconisés contre la Fièvre Ondulante, n'a apporté d'aussi surprenants résultats que la chimiothérapie.

Izar, en 1928, apporte des résultats encourageants obtenus avec le chlorométhylate de diamino acridine

sur la méliotocce humaine. Il suffit d'une dose maxima pour éteindre la maladie, et au plus de deux à trois injections. En France, *Darre* et *Lafaille*, signalèrent un cas de méliotocce guéri avec une rapidité inconnue jusqu'à ce jour, sous l'influence d'injections de Gonacrine. Cette médication obtint de nombreux succès dans le midi de la France avec *Lisbonne* et *Aubert*, *Janbon* et *Duponnois*. Ces derniers guérèrent un sujet atteint de cette maladie depuis onze mois, maladie qui avait déterminé des lésions ostéo articulaires, et une hyperalbuminose. Enfin, *Hoffmann* déclare ne pas prêter une grande action aux vaccins, aux métaux colloïdaux et au mercurochrome, mais se fier de préférence à l'acri-flavine, qui amène une diminution considérable de la durée de la maladie.

Maintenant que nous venons d'examiner les résultats merveilleux obtenus, pourrait-on dire, il y aurait lieu de croire à une sorte de spécificité de la Gonacrine, vis-à-vis des agents de ces septicémies intermittentes. Il n'en est rien, et disons tout de suite, qu'il y eut des échecs. En effet les guérisons n'apparaissent que chez les individus atteints d'une maladie bien caractérisée, présentant des symptômes définis, gonorrhée dans la blennorragie, fièvre, sueurs, asthénie dans la fièvre ondulante et dans les méningococcies, et des localisations spéciales à ces maladies. Malgré tout, même en donnant une issue favorable, la chimiothérapie n'a pour résultat que de faire disparaître tous les symptômes caractéristiques ; tel sujet guéri, voit de nouveau apparaître la maladie à la suite d'une grande fatigue physique (*Aubert* et *Lisbonne*). Néanmoins, ces cas sont très rares et les échecs peu nombreux.

Quelle est l'action de la Gonacrine, dans les septicémies vraies ?

On a tout d'abord pensé l'employer dans les strepto-

coccémies, à la suite des nombreuses expériences faites sur des animaux de laboratoire. Certes, on a enregistré quelques succès, mais on a eu aussi beaucoup d'échecs. Des essais de traitement furent entrepris par *Nobécourt*, *Lemierre*, *Lereboullet* et *Gournay*, *Goldberger*. Ces auteurs reconnaissaient à la Gonacrine une efficacité dans certains cas particuliers, et *Lemierre*, malgré des succès surprenants obtenus, soit dans les streptococcémies, soit dans les endocardites malignes, ne reconnaissait qu'une action médiocre à ce produit.

Pour tous les emplois qui en furent faits dans les différentes infections, on signale plus d'insuccès que de guérisons. La Gonacrine fut employée dans les pneumonies, la septicémie puerpérale, l'encéphalite léthargique, la pyélonéphrite, les infections à Para B. Toutefois des succès plus favorables furent obtenus dans la colite ulcéreuse chronique, par *Crohn* et *Rosenberg*, qui rapportèrent leurs excellents résultats devant le Congrès de l'American Medical Association. Récemment *Durand* et *Savignac*, donnaient à ce sujet à la société de Gastro-entérologie de Paris, des conclusions dans le même sens.

Il est, cependant, un groupe de maladies qu'il est avantageux de traiter par la Gonacrine : ce sont celles qui se rapportent à la Dermatologie. Contre celles où l'on recommande les rayons ultra-violets, on s'est demandé si la Gonacrine, rendant plus sensibles les téguments à l'action de la lumière, ne favoriserait ou n'accélérerait pas cette cure. *Werner*, qui l'employa le premier à l'hôpital *Eppendorf* à Hambourg, en recommanda l'usage aussi répandu que possible. Plus récemment *Kerl* et *Conrad*, *Oppenheim*, puis *M. Echt-Eleda*, communiquèrent le résultat de leurs recherches sur le traitement acridinique associé à l'héliothérapie.

Oppenheim s'attaqua surtout au psoriasis vulgaris

sous toutes ses formes : forme aiguë, subaiguë et chronique, forme disséminée et diffuse, forme de généralisation ou forme isolée. Sur 25 cas traités, il obtint près de 20 guérisons. A son avis, la combinaison du traitement Trypaflavine-ultraviolet, pommades et bains, donne de très bons résultats. Il a l'avantage d'être supporté très facilement par les patients, et de ne pas enflammer la peau d'une façon intensive, comme c'est le fait de la chrysarobine ou de l'acide pyrogallique. *Margot Hecht Eleda*, essaya le traitement contre différentes maladies de peau, et obtint la guérison de cas de psoriasis vulgaris, de lupus vulgaris et de pemphigus. Elle conclut « La Trypaflavine renforce en quelque sorte l'action de l'héliothérapie par sa composante photosensibilisatrice. Les recherches thérapeutiques la présentent comme un moyen de traitement presque spécifique de certains cas de psoriasis. La preuve que cette question de la psoriasisothérapie est très complexe, c'est que de temps en temps de nouveaux traitements voient le jour. Parmi eux, le traitement combiné Trypaflavine-héliothérapie apparaît comme un des plus recommandables, conduisant plus rapidement au but, dans différents cas ».

En résumé, en ce qui concerne la médecine humaine, nous pouvons dire que les excellents résultats obtenus au moyen de Gonacrine :

1° Dans le traitement des plaies, des septicémies intermittentes, de la colite ulcéreuse, le furent grâce à son action bactéricide.

2° Dans le traitement de certaines dermatoses, grâce à son action photosensibilatrice.

B. — EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

C'est *Glöckner*, qui le premier dans un travail paru en 1919, exposa le résultat de ses essais thérapeutiques avec le chlorométhylate de diamino acridine. Ceux-ci intéressaient surtout la chirurgie.

En administration locale il l'utilise dans le traitement des plaies et des collections purulentes. Le colorant était employé, soit à l'état de solution étendue lors de grandes irrigations, soit à l'état de poudre mélangée dans la proportion de 25 % à une poudre absorbante. Les résultats furent excellents, et là où d'autres antiseptiques avaient échoué à cause de l'irritation produite sur les tissus, et de la destruction de la vitalité de ceux-ci, la Trypaflavine réussissait en redonnant une activité nouvelle aux cellules et en amenant le bourgeonnement de la plaie.

Lorsque les sécrétions étaient abondantes, de couleur brun-rougeâtre et de mauvaise odeur, la Trypaflavine en application locale amenait aussitôt une diminution de ces écoulements qui prenaient une coloration normale et devenaient inodores. Dans plusieurs cas de cryptorchidie, il eut l'occasion de l'employer. Après l'opération il disposait des tampons imprégnés d'une solution de trypaflavine à 1/1000 ou 1/1500 ; la guérison avait lieu rapidement et sans complication.

Glöckner conclut : « La trypaflavine comme antiseptique dans le traitement des plaies est très recommandable. Elle possède toutes les qualités d'un bon antiseptique, elle est très bactéricide, n'irrite pas les tissus, favorise les saines granulations, limite et désodorise les sécrétions. Il est à remarquer que le processus de la guérison a lieu dans un temps relativement court. Les pansements trypaflavinés agissent toujours favorablement, grâce, ainsi que l'avait déjà constaté *Abelmann* et *Liésegang*, à son pouvoir de diffusion ».

Ce même auteur assaya la trypaflavine en injection

intraveineuse dans de nombreux cas de lymphangite épizootique. Il associait le traitement local aux injections intraveineuses. Au bout de quelque temps il obtenait un abaissement de la température, une régularisation de la respiration et de la circulation, et une diminution de l'écoulement de pus. Au bout de 6 jours les abcès cessaient de se former et une cicatrisation de la zone périphérique des ulcères avait lieu. Enfin 3 à 6 semaines après le début du traitement l'animal était guéri. D'après les bulletins de santé il s'ensuit que dans chaque cas la trypaflavine a influencé très favorablement le processus de guérison de la lymphangite, alors que l'argofflavine n'agissait que médiocrement.

Mais son emploi devait-il rester localisé à la chirurgie ?

Vers la même époque une forte épidémie de fièvre aphteuse à forme maligne s'abattit sur toute l'Allemagne. C'est alors que *Mayer-Pullmann* l'essaya dans le traitement de cette maladie se basant sur ses qualités bactéricides évidentes et sur la théorie de *Bohland* selon laquelle la trypaflavine agit sur l'agent de la maladie en empêchant son développement, donnant l'occasion à l'organisme de former des anticorps qui eux agiront directement sur les germes. Il traita par la voie veineuse 117 vaches, 4 bœufs, 7 pores et 50 brebis. Comme action visible du traitement avec la trypaflavine, on constatait après la première injection, chez les vaches traitées, une chute de température jusqu'à la normale, au bout de 3 à 10 h. Il ne se formait plus que quelques aphtes sur les pieds et la mamelle, et ceux qui s'y trouvaient, séchaient rapidement. Les manifestations de douleur diminuaient, la possibilité de manger et l'appétit remontaient beaucoup plus que chez les animaux non traités ; les vaches donnaient plus de lait que des précédentes.

Les localisations internes de la maladie étaient atténuées et les plaintes au moment de l'émission d'urine disparaissaient. Les animaux qui étaient encore faibles recevaient une deuxième injection qui suffisait à la guérison. Celle-ci était de 98 à 97 % des animaux traités.

A la suite de ces résultats si encourageants, des recherches eurent lieu et *Herbey* affirmait que le médicament n'avait aucune valeur dans la lutte contre la fièvre aphteuse.

Une commission hollandaise confirme l'inefficacité de ce traitement.

Mais en 1927 *Parreras Hortas*, en Amérique du Sud, reprit le traitement de la fièvre aphteuse par la Gonacrine. Les doses administrées varièrent de 0 gr. 25 à 1 gr. 50 suivant le poids de l'animal. Les résultats sont tels, pour cet auteur, que le médicament réalisa la « *Thérapia Magna Stérilisans* » d'Ehrlich.

En 1931, *Galloway*, dans le IV^e rapport de la Commission des recherches sur la fièvre aphteuse, refit des expériences de thérapeutique chimique. Il rechercha, en même temps que celle d'autres antiseptiques, l'action de la Gonacrine in vivo et in viro. Il en conclut que le médicament est sans action in vivo.

L'explication qu'il donne sur les succès obtenus, est que les expériences invoquées pour tel remède sont insuffisamment contrôlées, ou bien que les essais ont été poursuivis avec un virus particulièrement peu pathogène ou bien que les animaux traités possédaient un certain degré d'immunité naturelle ou encore que l'action toxique du produit empêchait l'organisme inoculé de contracter la maladie.

Nous ne sommes pas en mesure de trancher cette divergence dans les résultats, toutefois qu'il nous soit permis de penser que l'action favorable de la Gonacrine constatée par certains auteurs, serait due à son action

antiseptique qui, quoique sans action sur le virus, favoriserait l'évolution rapide des lésions.

En 1921 *Ariess* eut l'idée d'employer la trypaflavine contre les différentes formes de la maladie du jeune âge chez le chien.

Dans la forme digestive, il utilisait la voie buccale. Pour les doses il donna d'abord la moitié de celles administrées aux chèvres atteintes de fièvre aphteuse, toutefois il constata que même des doses plus élevées étaient bien supportées. Les animaux recevaient donc chaque jour matin et soir, de 0 gr. 25 à 1 gr. de Trypaflavine en solution aqueuse, en poudre ou en pilules. L'auteur est d'avis que la guérison est fonction de la dose et de la fréquence des administrations. Le résultat final était dans tous les cas une amélioration rapide de l'état général. La gaité et l'appétit revenaient déjà à partir du deuxième jour. La température augmentait d'abord un peu après l'application, pour revenir à la normale peu à peu d'une façon constante. L'évacuation irrégulière des excréments fréquente au début, devenait normale ; dans les cas de diarrhées muqueuses, malodorantes ou sanguinolentes, on remarquait que les défécations se faisaient plus régulières et moins douloureuses. L'urine prenait une coloration jaunâtre, preuve de l'évacuation de la Trypaflavine par la voie rénale.

Dans le cas de forme oculaire de la maladie, il suffisait d'un lavage répété chaque jour avec des solutions aqueuses (2 %) ou de pulvérisations. Il ne se produisait pas d'irritation ; l'exsudat purulent séchait, disparaissait, la rougeur et l'inflammation de la conjonctive rétrocédaient.

Dans les formes nerveuses et pulmonaires, les résultats furent moins satisfaisants ou nuls, même après injection intraveineuse. L'auteur pensa que cela était dû à ce que la Gonacrine n'était pas appliquée locale-

ment sur la région malade, aussi dans un cas de pleurésie il eut recours à une injection intrapleurale. Il n'y eut aucune amélioration visible sans toutefois aggravation du mal.

Dans la pneumonie, l'injection intraveineuse de Trypaflavine amène uniquement, comme action visible, une chute de température. Il semble facile d'expliquer ces différents résultats suivant les localisations.

Lors d'injection gastro-intestinale, la Trypaflavine administrée per os se trouve à forte concentration dans l'estomac et l'intestin et par conséquent peut agir plus rapidement sur la flore de ce milieu. Il en est de même pour les affections oculaires. Dans les localisations nerveuses nous savons que la Gonacrine ne peut y parvenir qu'en faible quantité, à cause de la barrière encéphalo-méningée. Quant à la forme pulmonaire, étant donné la résistance plus forte vis-à-vis de la Gonacrine, des microbes de sortie que l'on y trouve (*Pasteurella*) et les solutions peu concentrées que l'on administre, elle est peu influencée par le colorant. Toutefois il faut remarquer que sur 14 chiens traités de cette façon par cet auteur, deux à forme nerveuse sont morts, tous les autres ont guéri.

Nous avons vu qu'en médecine humaine on avait essayé, en se basant sur des expériences in vitro et in vivo, d'employer la Gonacrine dans les infections streptococciques. Il en fut de même en médecine vétérinaire, pour une infection très fréquente due au même microbe : la mammite streptococcique.

Les premières observations furent faites par Götze en 1926 qui avait recours aux injections intra-mammaires. Richter et Demmel rapportèrent en 1928 le résultat de nombreux traitements.

Ces auteurs ne recommandent ni l'injection sous-cutanée ni l'injection intraveineuse en raison du gros

engorgement qui peut se produire. Le traitement local des cas bénins par injection dans la mamelle donne de bons résultats à condition de les consolider par l'injection intramusculaire, alors que ces dernières seules ne peuvent amener la guérison. Toutefois, dans les cas graves, les résultats ne sont pas très favorables.

Les auteurs ont obtenu 58 % de guérison et 42 % d'insuccès. Et ils concluent : « Le produit proposé est digne d'être employé avec avantage à la condition qu'il soit associé aux soins hygiéniques et à la pratique de la traite fréquente et complète. »

Schnoker utilisa aussi la Gonacrine dans la mammite gangréneuse. Il injectait dans les veines des doses de 500 cm³ d'une solution à 1/1.000 dans le sérum physiologique. Pour renforcer cette action il injectait profondément à la limite des régions altérées, une solution à 1/300 du même produit sans avoir jamais vu d'accidents.

Signalons toutefois que dans Le Lait d'avril 1933, *Seelemann* constate que les essais de traitement de la mammite streptococcique faits dans les années précédentes avec les dérivés de l'acridine n'avaient conduit à aucun résultat satisfaisant. Cet auteur recommande une préparation à base d'une matière colorante de l'acridine, qui injectée dans la mamelle, amènerait, selon lui, une stérilisation de cet organe et serait de beaucoup préférable à tous les traitements ordonnés jusqu'alors ; d'ailleurs d'autres expériences sont en cours pour confirmer ces premiers résultats.

A l'infection mammaire on peut associer celle de l'utérus. Un cas de métrite chronique fut traité chez une chienne par *Albornoff*. Cet auteur fit deux injections intraveineuses consécutives, de chlorométhylate de diamino acridine à la dose de 0 gr. 20 puis de 0 gr. 10 : aussitôt après, il y eut un choc, avec accélération de la

respiration et émission d'urine. Puis il eut recours à de grands lavages utérins avec une solution tiède à 1%. La guérison eut lieu au bout d'une dizaine de jours de traitement.

Tout récemment *Schnoker* rapporte les bons résultats qu'il a obtenus avec les injections de substances de la série de l'acridine du type de la gonacrine, dans le traitement des affections génitales des femelles de l'espèce bovine. Ce médicament donne de bons résultats dans le traitement des métrites septiques consécutives à l'avortement ou aux dystocies ; toutefois il faut compléter cette administration par des lavages de la cavité utérine avec des solutions aqueuses pures ou mélangées de glycérine.

Ces observations ne sont pas en assez grand nombre pour que l'on puisse se baser sur les résultats obtenus, surtout dans la guérison des métrites. Toutefois la Gonacrine a certainement sur les autres antiseptiques employés jusqu'alors, l'avantage de n'être pas toxique après administration in utero et d'être diffusible. Elle peut donner au moins d'aussi bons résultats que ceux obtenus avec ces derniers.

Parmi ces affections des organes génitaux, il est une maladie qui prend de plus en plus d'extension, maladie grave non seulement au point de vue médical et au point de vue économique, mais à cause de sa transmission à l'homme. Nous voulons parler de l'avortement épizootique des chèvres et des bovidés.

En 1925, à la suite des succès de la chimiothérapie dans le traitement des septicémies intermittentes, en particulier de la fièvre ondulante, et étant donné, la parenté existant entre *brucella abortus* et *brucella melitensis*, et l'action bactéricide exercée par la Gonacrine à faible concentration sur ces deux microbes, on pensa à l'utiliser avec succès dans les brucelloses.

Si la chimiothérapie réussissait, on conçoit la faveur qu'elle obtiendrait, car de toutes les médications employées jusqu'alors, aucune n'était capable de stériliser les porteurs de germes, facteurs principaux de l'extension de la maladie.

Les premiers essais furent tentés par Lisbonne et Balmès chez la chèvre, par *Forest Huddleson* chez la vache.

Lisbonne et *Balmès* infectèrent des chèvres avec *Brucella mélitensis*, puis ils les traitèrent par des injections de Gonacrine à la dose de 0 gr. 01 par kg., faites tous les 5 à 7 jours ; chaque fois il y eut choc. La principale constatation fut la disparition très rapide du microbe du lait. A la quatrième injection le lait est resté stérile dans les milieux où il a été largement ensemencé.

Forest Huddleson donne deux observations qui confirmèrent certains points des constatations faites par *Lisbonne* et *Balmès*. La vache qui servit d'expérience était âgée de 9 ans et avait avorté une première fois le septième mois de gestation, une deuxième fois au huitième mois ; la non-délivrance avait suivi et une endométrite prit naissance. *Brucella abortus* fut reconnu comme en étant la cause. Mais dans les années qui suivirent, l'accouchement se fit normalement ; toutefois *Brucella abortus* se trouvait localisé dans la mamelle, associé à un streptocoque. L'animal fut traité par l'acri-flavine deux fois à dix jours d'intervalle ; mais contrairement à ce qu'avaient constaté *Lisbonne* et *Balmès*, les microbes précédents furent toujours présents dans le lait.

Une deuxième vache ayant avorté, reçut par voie veineuse 200 cm³ d'une solution d'acri-flavine à 1/200, injection qui fut renouvelée 7 jours et 15 jours après. Le lait examiné ne montra pas grand changement quant à la flore microbienne. Le titre d'agglutination du sérum sanguin et du lait resta identique, à celui constaté

avant le traitement. Quant à la disparition de *Brucella melitensis* dans le lait, *Courtehoux* qui rapporte cet exemple dans sa thèse, pense qu'il s'agit plus d'une coïncidence du fait de l'élimination intermittente de ce microbe par le lait, que d'une action antiseptique due à la Gonacrine.

Kritschewski et *Heronimus* voulurent contrôler la valeur bactéricide attribuée à divers médicaments contre *Brucella abortus*. Ils constatèrent que in vitro la trypaflavine à la concentration de 1/100.000 à 1/1.000.000 empêchait le développement de ce microbe. Cette action bactéricide remarquable incita les auteurs à poursuivre leurs recherches in vivo. Dans ce but des souris furent inoculées avec 0 cm³ 5 d'une culture et vingt-quatre heures après étaient traitées avec 0 cm³ 05 par gramme d'une solution de Trypaflavine à 1/2.000. Le liquide péritonéal recueilli vingt-quatre heures plus tard, et la rate, donnaient des cultures abondantes. Le résultat était identique même si le traitement était appliqué de 3 heures à 1 heure après l'injection.

Ce sont ces divergences entre les résultats de différentes observations faites sur les animaux et les succès obtenus en médecine humaine qui ont incité *Courtehoux* à tenter de nombreux essais avec la Gonacrine et le Mercurochrome.

Il opéra sur un troupeau d'une ferme infectée ; il constitua deux lots : le premier, de 9 vaches pleines et de 6 vaches vides stériles, est celui qui devait être traité ; le second de 8 vaches pleines et de 7 vaches vides constituait le lot témoin. Se basant sur la fréquence des interventions lors de fièvre ondulante, il fit 3 injections à 7 jours d'intervalle, de 0 gr. 5 de Gonacrine (pour une vache de 150 kg., la dilution se trouvait être dans le sang de 1/300.000).

Les vaches du lot I de 1 à 7 devant être traitées par le

colorant, avaient un sérum dont le taux d'agglutination variait de 1/500 à 1/1.000. Afin de se rendre compte de l'efficacité du traitement, l'auteur eut recours à la sero-agglutination, et contrôla le nombre des avortements et les cas de stérilité.

Par l'agglutination il était impossible de tirer des conclusions par suite de la diversité des résultats obtenus : le pouvoir agglutinant du sérum de certaines vaches qui était de 1/500 monta à 1/1.000 alors que celui d'autres vaches qui était de 1/1.000, descendit à 1/500.

Quant aux avortements ils diminuèrent d'une façon égale dans le lot I et le lot II, cela tenant à l'évolution naturelle de la maladie.

Quels sont les résultats sur les vaches stériles ?

Les trois vaches, de même poids, de même âge, et traitées avec des doses égales de Gonacrine, se comportèrent de façons toutes différentes après les interventions. La vache 5, put être fécondée six mois après le traitement ; la vache 6 put être fécondée aussitôt après le traitement, mais avorta au septième mois ; quant à la vache 2 son état ne changea pas. Le taux des réactions de séro-agglutination n'a eu pour ces vaches aucune relation avec le pouvoir bactéricide possible. Ceci peut suffire, d'après Courtehour, à montrer l'inefficacité ou tout au moins l'inconstance du traitement sur les vaches stériles.

L'auteur conclut : « L'avortement épizootique est pour les uns une maladie caractérisée mais sans symptôme net à part les avortements possibles mais non obligés. On lui reconnaît uniquement des localisations spécifiques, arthrites et stérilité. Considérée comme telle, nous aurions dû observer, comparativement à ce qui se passe dans le traitement de la fièvre de Malte, sinon la disparition des avortements, au moins la guérison de la stérilité. Si nous n'avons pas constaté de

telles améliorations c'est qu'il faut faire de cette maladie de *Bang*, une maladie des enveloppes fœtales. On comprend l'échec de la chimiothérapie, impuissante à réparer les lésions qui s'étaient produites dans le placenta, ou venue trop tôt et permettant à l'infection de s'établir ensuite ».

Mais dans ces conditions pourquoi certains cas de stérilité furent-ils guéris et comment expliquer les résultats obtenus par *Runge* au moyen d'injections de trypanobléu et d'hexaméthylène tétramine ?

Comment expliquer que le trypanobléu aurait une action plus favorable alors qu'à une dilution de 1/1.500 il ne tue pas le bacille de *Bang*. Est-ce que la Gonacrine associée à l'uroformine ne donnerait pas de meilleurs résultats ?

Toutefois, contrairement à *Courtehoux*, *Butler* a réussi à faire diminuer les avortements, parmi des troupeaux vivant en liberté, au moyen d'injections à 1/100 de chlorométhylate de diaminoacridine. Mais fait plus intéressant dans ce même troupeau les manifestations secondaires de l'infection brucellique (retention du placenta, mammites) ont presque disparu chez les sujets traités.

Quelle valeur attribuer à toutes ces expériences ?

Jusqu'ici la Gonacrine n'a donné que des résultats sinon défavorables, du moins inconstants. Toutefois il nous semble que contre les infections possibles résultant des avortements ou de la retention du délivre, la Gonacrine peut jouer le même rôle que les meilleurs antiseptiques.

Ayant examiné les effets de la Gonacrine en tant qu'agent bactéricide, voyons maintenant quelle peut être son action parasiticide.

Ainsi que nous l'avons dit précédemment, *Ehrlich* pensa en faire un remède contre les trypanosomiasés,

mais il lui reconnut dès les premières expériences une faible action trypanocide. *Wilkins* refit des recherches qu'il publia en 1921. D'après lui, la guérison n'était pas durable et si la rechute avait lieu, de nouvelles injections ne donnaient que des résultats incertains. L'explication de ce phénomène en fut donné tout récemment par *Von Jancso*.

Après une injection de Gonaerine dans un organisme infecté, les trypanosomes fixent quantitativement le colorant ; si ce dernier est en quantité suffisante, sous l'action de la lumière ces parasites disparaissent du sang, et la guérison est assurée. Mais si cette dose n'est pas suffisante, certains trypanosomes fortement sensibilisés seront tués, par contre ceux qui ne le seront que faiblement persisteront, acquerront une résistance beaucoup plus grande à la lumière, et l'infection fera des progrès. Et la difficulté du traitement vient justement de la dose première à administrer, c'est pourquoi les échecs sont fréquents.

Dans les piroplasmoses les premiers essais reviennent à *Domagk* et *Kikuth* en 1930. Ces auteurs firent leurs recherches sur des chiens infectés expérimentalement avec une souche de *Piroplasma canis*, entraînant la mort en 13 à 14 jours. Ils employèrent la Trypaflavine à des doses variant de 10 à 15 milligrammes par kg. de poids vif, soit en injection intraveineuse, soit en injection intramusculaire. Une seule intervention pouvait suffire mais pour éviter une récurrence possible ils en recommandèrent deux à 6 jours d'intervalle. Et à la fin de leur publication, ils émettaient l'idée à la suite des recherches de *Piccollo* et de *Otto Stephan*, que d'autres babesioses animales pourraient être traitées de la même façon. C'est alors qu'en 1931 parurent les travaux de *Färber* et de *Patino-Patino*.

Färber s'attaqua à des animaux atteints de theilé-

riose, d'anaplasmose et de piroplasmose. Ceux infectés de *Theileria* au nombre de 4 furent traités sans succès. Dans le cas d'anaplasmose, 10 animaux furent guéris très rapidement (chute de température — disparition des parasites — amélioration de l'état général) ; pareilles constatations furent faites dans la piroplasmose vraie. D'après le peu de cas traités, l'auteur n'osait en tirer une conclusion définitive, toutefois il estimait que la Trypaflavine exerçait une action spécifique sur les anaplasmoses et les piroplasmoses. Quant à la theilériose, il demandait à ce que soit vérifiée à nouveau l'action du médicament.

Patino-Patino entreprit des essais sur le traitement de la babesiellose bovine avec la Gonacrine en solution à 2 %, injectée dans la veine en une seule fois à la dose de 40-50 cm³ par animal. Les succès furent au nombre de 17 sur 18 animaux traités.

C'est à la suite de ces recherches déjà en partie couronnées de succès que tout récemment *Velu, Zottner* et *Inousteguy* entreprirent sur une grande échelle le traitement des piroplasmoses par la Gonacrine.

Etant donné que les médicaments employés jusqu'alors n'étaient spécifiques que contre une maladie déterminée (trypanobleu contre la piroplasmose vraie et la babesiellose) ces auteurs en cherchèrent un, capable d'être employé dans toutes les maladies endoglobulaires sans que l'on ait à faire auparavant le diagnostic bactériologique. Ce médicament, ils le trouvèrent dans le chorométhylate de diamino acridine.

Examinons chaque maladie en particulier.

Dans la piroplasmose vraie, due à *Piroplasma bigeminum*, bien qu'ils n'eurent qu'un cas à traiter, la guérison fut obtenue par une seule injection de 1 gr. de Gonacrine ; résultat identique d'ailleurs à celui qu'aurait donné le trypanobleu.

Trois cas d'anaplasmose (2 cas chez des bovidés, un cas chez un bélier) furent guéris rapidement et par là confirmèrent les constatations faites par *Färber*.

Pour la babesiellose, maladie fréquente en Afrique du Nord, les résultats les plus favorables furent enregistrés. Sur 14 animaux traités par une seule injection de 1 gr., 13 guérirent ; le seul échec eut lieu pour une vache déjà en hypothermie, chez laquelle, d'après les auteurs, toute autre médication aurait échoué. Chez les ovins, la dose administrée était de 0 gr. 15. Dans les cas de babesiellose, les parasites disparaurent du sang. La Gonacrine s'est montrée « d'une efficacité et d'une spécificité remarquables, égales, sinon supérieures à celles du trypanoblean dans la piroplasmose vraie, et de l'ichtargan dans la babesiellose. »

La theileriose à *Theileria dispar* est la plus meurtrière à cause des moyens peu efficaces qui peuvent lui être opposés. Dans cette maladie, en plus du médicament parasiticide, il faut toujours faire une médication symptomatique.

Dès 1930, des essais furent entrepris par *Velu* et *Balozet*, mais les résultats furent peu encourageants, car les animaux moururent par la suite, soit de leur mauvais état, soit de maladies intercurrentes.

En 1932, *Velu*, *Zottner* et *Ipousteguy* reprirent les essais. « Les animaux traités à la Gonacrine reçurent ce produit, à l'exclusion de toute autre intervention thérapeutique. Nous sommes d'ailleurs persuadés, ajoutent-ils, qu'une médication symptomatique ajoutée à l'action de la Gonacrine aurait encore réduit le pourcentage des pertes, pourcentage qui, d'ailleurs, nous paraît en maximum imputable aux mauvaises conditions de notre intervention, en général, trop tardive. »

Après chaque injection, la température tombait brusquement dans les heures qui suivaient, l'état général

s'améliorait et les parasites disparaissaient. « Tout se passe pour cette affection comme s'il y avait neutralisation d'une toxine. »

Quant aux échecs, il s'agissait d'animaux traités in extremis, souvent en hypothermie et dont le sang était altéré. Aucune médication symptomatique ne fut appliquée pour des causes indépendantes des auteurs. Toutefois, il est permis de conclure que ce succès, avec un pourcentage de 60 %, constitue un encouragement à de nouvelles recherches pour mettre au point ce traitement des theilérioses.

Les auteurs concluaient : « De tous les médicaments, la Gonacrine nous paraît le plus actif, le plus commode à employer ; sa polyvalence remarquable à l'égard des diverses piroplasmoses lui donne une grande supériorité sur les autres produits. L'intervention en une seule injection intraveineuse de 1 gr. dans 40 cm³ d'eau la rend particulièrement pratique. En résumé, la Gonacrine nous paraît être actuellement le médicament de choix à utiliser dans la lutte contre les piroplasmoses nord-africaines, surtout lorsque l'examen microscopique immédiat n'est pas possible. »

Dans un travail plus récent, *Velu* considère ce médicament comme hautement spécifique vis-à-vis de plusieurs piroplasmoses, et il pose cette question : « S'agit-il d'une simple médication curative, ou de la « *Therapia magna sterilisans* » d'Ehrlich ? » La stérilisation parasitaire pose en effet en matière de prémunition un problème grave. Ne risquons-nous pas, en traitant par la Gonacrine un animal contre une piroplasmose donnée, de détruire tous les piroplasmes dont il peut être porteur et de le rendre ainsi tout à fait réceptif vis-à-vis de nouvelles infections contre lesquelles il était, peut-être, prémuni ?

C'est au laboratoire de répondre, afin de déterminer

les doses pour guérir et non pour stériliser, comme c'est le cas pour le trypanoblu dans la piroplasmose vraie.

En définitive, le chlorométhylate de diaminoacridine, en médecine vétérinaire,

1° En tant qu'agent bactéricide, s'est montré un excellent médicament en chirurgie. Dans les septicémies, contrairement aux succès obtenus dans les septicémies intermittentes de l'homme, et dans les maladies infectieuses, les résultats furent, soit favorables comme dans certaines formes de la maladie du jeune âge, dans la mammite et les métrites, soit inconstants comme dans la fièvre aphteuse, la brucellose bovine et la méliotococcie ovine.

2° En tant qu'agent parasiticide, quoique incertain dans les trypanosomiasés, il s'est révélé spécifique de certaines piroplasmoses, et a donné des résultats très encourageants dans la theilériose.

OBSERVATION I

PIROPLASMOSE

Un chien, Setter irlandais, feu du poids de 12 kg. est amené à la clinique d'Alfort le 20 octobre.

Il présente de l'hémoglobinurie ; les muqueuses sont jaunâtres ; on remarque de nombreuses tiques sur le corps ; diagnostic : piroplasmose.

Nous faisons une injection intraveineuse de Gonacrine à la dose d'une ampoule de 5 cm³ d'une solution à 1 %.

Le 24 octobre, les muqueuses sont encore un peu colorées. Nouvelle injection de 5 cm³.

Le 26 octobre, l'animal est moins abattu, toutefois, pour éviter toute récurrence, nous faisons une troisième injection de 5 cm³.

L'animal s'est rétabli complètement et aucune rechute n'a été constatée dans les deux semaines qui suivirent.

Ainsi, avec une dose infime de 0 gr. 004 par kg. (*Domagk* et *Kikuth* recommandent 10 à 15 mmgr. par kg.), la guérison a été obtenue.

OBSERVATION II

MAL DE GARROT

Jument nourrice qui se trouve dans une exploitation où sévit de l'avortement épizootique, présente, le 12 juin, une enflure de chaque côté du garrot. Le vétérinaire traitant débriade les deux côtés en faisant deux incisions de 12 à 15 centimètres.

On prélève du sang en vue d'un examen d'agglutination : résultat positif vis-à-vis de *Brucella abortus*. L'animal présente sur ces entrefaites un volumineux abcès à la pointe de l'épaule.

La suppuration persistait toujours au niveau du garrot sans qu'aucun traitement n'y fit quelque chose.

C'est alors que le 28 juillet, le vétérinaire utilisa la Gonacrine en intraveineuse à la dose de 0 gr. 5 en une seule fois.

Le 4 août, on revoit l'animal et on constate que la suppuration a diminué.

Le 25 août, elle n'est plus que moitié de ce qu'elle était, et au début de septembre, le cheval pouvait être attelé.

De l'avis du vétérinaire, cette affection traitée par les moyens ordinaires aurait demandé 6 mois pour être guérie, alors qu'ici sa durée n'a été que de 3 mois environ. Toutefois, comme c'est le seul cas porté à notre connaissance, il ne nous est pas encore permis d'en tirer des déductions sur la valeur de la gonacrine dans le traitement du mal de garrot, chez le cheval, localisation de la Brucellose.

CONCLUSION

De nos observations personnelles et de l'examen des travaux que nous avons pu consulter, il résulte que :

1° La Gonacrine *in vitro* est douée d'un très fort pouvoir bactéricide, qui se trouve confirmé, dans certains cas, *in vivo*.

2° Les accidents consécutifs à l'emploi de la Gonacrine chez les animaux sont inexistantes avec des doses thérapeutiques usuelles.

3° L'élimination est très rapide, et ne donne lieu à aucune coloration anormale de la viande ; l'élimination par le lait, après administration de doses thérapeutiques, n'est pas décelable à première vue.

4° Son défaut d'irritation des tissus, son pouvoir de diffusion considérable, son action favorable aux défenses naturelles jointes à ses propriétés antiseptiques, devraient répandre son emploi en chirurgie générale.

5° Contrairement aux résultats espérés, à la suite des résultats favorables obtenus dans le traitement de la fièvre ondulante de l'homme, la Gonacrine, au moins dans ses essais peu nombreux entrepris jusqu'à présent, a été sans grande influence sur l'évolution de l'avortement épizootique ; pourtant, son emploi a pu empêcher l'évolution de certains accidents secondaires. De nouvelles recherches sont nécessaires pour se prononcer sur la valeur du médicament, et il y aurait lieu de poursuivre l'étude de son action dans le traitement de diverses autres brucelloses animales, notamment dans la brucellose du cheval.

6° Son action favorable dans diverses infections (maladie de Carré, Mammite streptococcique) en recommande l'emploi thérapeutique.

7° Sa spécificité dans la piroplasmose vraie du bœuf, du chien et dans la babesiellose bovine en fait le remède chimiothérapique par excellence de ces affections endoglobulaires ; vu les résultats très favorables obtenus dans la theilériose, la Gonacrine semble un des meilleurs moyens thérapeutiques de cette maladie.

Vu : *Le Doyen :*

ROUSSY,

Vu : *Le président de Thèse :*

ROBERT DEBRÉE.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELMANN A. et LIESEGANG. — *L'action profonde de la Trypaflavine*. *Dermatologische Wo. T.* 64., 1918.
- ABENDROTH. — *Recherches sur la conservation du sang*. *Deutsche Tierärztl. Wo.* Numéro 33, p. 492, 1925.
- ALBORNOFF. — *Un cas de métrite chronique traité par le chlorhydrate de diamino-méthyl-acridine*. *Revista de Medicina veterinaria*. Mai 1931.
- ARIESS. — *Traitement du jeune âge par la Trypaflavine*. *Berl. Tierärztl. Wo.* Numéro 28, p. 329, 1921.
- AUSSMANN. — *Conséquences du traitement par les colorants*. *Ztschr. f. Fleisch und Milch hygiene*. Janvier 1931.
- BAER et KLEIN. — *La Trypaflavine contre la Gonorrhée*. *Münch. med. Wo.* Numéro 35, 1918.
- BENDA. — *Sur la 3-6 diamino-acridine*. *Berichte d. Dt. chem. Ges. T.* 45, p. 1787.
- BAUMGARTEN. — *Recherches chimiothérapeutiques avec les préparations d'acridine*. *Ztschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten*. T. 3, p. 511.
- BIANCHINI. — *Comportement in vitro de quelques produits chimiothérapeutiques vis-à-vis de Brucella abortus et de Brucella melilensis*. *Nuova Vet.* 1929, p. 290.
- BOHLAND. — *Administration intraveineuse de la Trypaflavine dans les maladies infectieuses*. *Deutsche mediz. Wo.* N° 29, 1919, p. 797.
- BORCHERDT. — *Traitement avec la Trypaflavine ainsi qu'apparition de troubles nerveux dans la fièvre aphteuse*. *Berl. Tierärztl. Wo.*, N° 33, p. 384.
- A. BRAGA et M. A. de SOUZA. — *Cholera des poules*. *Rev. de zootech. e veteri.* 1931, p. 115.
- BROWNING-GULBRANSON. — *Les propriétés antiseptiques de l'acriflavine*. *Brit. med. Journ.*, 1917, N° 2951.
- BROWNING, KENNAWAY, GULBRANSON et THORNTON. — *Forte action antiseptique pour un minimum de toxicité pour les tissus*. *Brit. med. Jour.*, 1917.

- BROWNING et COHEN. — *La chimiothérapie des affections pyogènes par les composés d'acridine*. Brit. med. Journ., 1921, p. 695.
- CRASLAW et TEMPLETON. — *Lancet*, 1918, p. 634.
- COURTEHOUX. — *Thèse vétérinaire*. Alfort, 1931.
- CROHN et ROSENBERG. — *Traitement de la colite ulcéreuse chronique*. Journ. of the amer. med. assoc., août 1924.
- DARRÉ H., ALBOT BERDET et LAFAILLE. — *Chimiothérapie de la septicémie méningococcique subaiguë par les injections intraveineuses de Trypaflavine*. C. R. Soc. de biologie, 15 déc. 1928.
- DARRÉ H. et LAFAILLE. — *Bull. aca. de Médecine*, 16 octobre 1928.
- DAVIS et HARREL. — *British medical journal*, 1919, p. 352.
- DOMAGK et KIKUTH. — *Traitement de la piroplasmose du chien*. Centralblatt, 1930, T. 118., p. 718.
- F. DONATH et A. PERLSTEIN. — *Sur l'influence médicamenteuse par la voie intraveineuse*. Wiener Klin. Wo., N° 31, 1926, p. 888.
- A. P. DUSTIN. — *Introduction à l'étude des tumeurs. Les maladies et les poisons de la chromatine*. Conférence donnée aux journées médicales de juin 1925 (Bruxelles).
- P. EHRLICH. — *Festschrift zum 60. Geburtstag. (Teil-Chemie)*.
- FARBER. — *Sur le traitement par la Trypaflavine des bovins dans la piroplasmose et l'anaplasmose aussi bien que la theileriose*. Zeit. f. Infektionskrankheiten. T. 38, livre 4, p. 329-331.
- M. FEILER. — *Examen de l'action de la Trypaflavine dans la prophylaxie des plaies infectées*. Ztschr. f. Immunitätsforschung. T. 30, 1920.
- M. FEILER. — *Deutsche Ztschr. f. chirurgie*. T. 4 à 6.
- M. FLESCHE. — *Traitement de phlegmons par la Trypaflavine*. Münch. med. Wo., N° 35, 1918.
- FLEISCHER et AMSTER. — *Sur l'influence de la réaction du milieu dans l'action désinfectante des colorants organiques*. Centralblatt., T. 76, 1924.
- O. FLEISCHMANN. — *Au sujet de la sérothérapie et de la chimiothérapie de la Méningite*. Wiener Klin. Wo., N° 17, 1922.
- L. FRANZ. — *Recherches chimiothérapeutiques sur le traitement des plaies diphtériques*. Med. Klinik., N° 4, 1921.

- FROHNER. — *Recherches toxicologiques avec la Trypaflavine chez les chevaux et les bovins.* Monatshefte f. prakt. Tierheilkunde., T. 29, 1918.
- FURSTENAU. — *Action de la Trypaflavine sur les germes pathogènes des yeux.* Ztschr. f. Augenheilkunde., T. 40, 1918.
- GALLOWAY. — *Expériences de thérapeutique chimique. IV^e rapport de la commission de recherches sur la fièvre aphteuse.*, p. 212-248, Londres, 1931.
- H. A. GINS. — *Recherches sur l'influence d'un milieu désinfectant sur la vaccine.* Ztschr. f. Hygiène und Infektionskrankheiten, 1924, p. 339.
- E. GLOCKNER. — *Recherches avec la Trypaflavine en chirurgie vétérinaire.* Inaug. diss., 1919.
- GOTZE et MULLER. — *Les bacilles de Bang. Infection des bovidés.* Deutsche Tierärztl. Wo., 1931, N^o 47.
- GROEBE et CARO. — *Sur l'acridine.* Journ. f. prakt. chemie, 1870, 2.
- GROTH et ARNOLD. — *Deutsche med. Wo.*, N^o 47, 1922.
- A. C. GUILLAUME. — *Physique et physiologie générales de la photosensibilité et des phénomènes de photosensibilisation.* Bulletin médical, mai 1926.
- S. HASSKO. — *Recherches sur l'action chimiothérapeutique contre le bacille de Bang in vitro.* Berl. Tierärztl. Wo., 1931, N^o 32.
- HAUPT. — *Traitement intraveineux de la gonococcie féminine par la Trypaflavine.* Centralblatt f. Gynäkologie, N^o 34, 1921.
- HECHT-ELEDA. — *Traitement combiné Trypaflavine et héliothérapie.* Strahlentherapie, 1928, T. 30.
- HOFFMANN. — *Acriflavine dans la fièvre ondulante.* Journ. of the americ. assoc., 1929, p. 2167.
- HUDDLESON. — *La valeur thérapeutique de la proflavine et de l'acriflavine dans l'avortement épidémiologique.* Journ. of the americ. vete. medic. assoc., V. 71, 1927, p. 231.
- HUPKA. — *Coloration de la viande des vaches après les injections de trypan bleu.* Deutsche Tierärztl. Wo., N^o 18, 1930.
- ILLERT. — *Sterilisation des pustules vaccinales avec la Trypaflavine.* Centralblatt., V. 86, 1921. Deutsche med. Wo., N^o 7, 1922.
- IZAR. — *Chimiothérapie de la méliotococcie.* Rassegna intern. di. clin. Therap., T. IV, N^o 11, 1927.

- IZAR. — *Fièvre ondulante et chimiothérapie*. Seuchenbekämpfung, T. V., 1928, p. 147.
- JANBON et DUPONNOIS. — *Fièvre ondulante de longue durée avec les lésions ostéo-articulaires persistantes, traitée par la gonacrine*. Presse médicale, N° 15, 1929, p. 242.
- VON JANCZO. — *Etudes photobiologiques dans la chimiothérapie*. Centrablatt, V. 122, N°s 4 et 5, p. 388-392, 1931.
- JAUSION, DIOT et VOURENAKIS. — *Essais de chimiothérapie intraveineuse de la blennorrhagie par le chlorydrate de diamino-méthylacridine*. Bull. Aca. Med., 1925, p. 618.
- JANSION et MACERON. — *Le coup de lumière acridinique, action de la resorcine*. Presse médicale, août 1925.
- JAUSION, VAUCEL et DIOT. — *L'acridinothérapie des affections gonococciques*. Presse médicale, février 1926-juin 1926.
- H. JOHN. — *Sur la photosensibilisation de la Trypaflavine*. Biochemische Ztschr. V. 155, p. 159-160.
- JUNAK. — *Coloration des bœufs par le trypan bleu*. Berl. Tierärztl. Wo., N° 8, 1931.
- KERL. — *Zbl. f. Haut und Geschlechtskrankh.*, 1928, 26, p. 466.
- KEYSSER. — *Antisepsie et désinfection chimique dans le traitement des plaies infectées et des processus purulents*. Bruns Beiträge, 116 p., 1.
- KEYSSER. — *Méthode bioscopique pour constater les dégâts causés aux tissus*. Med. Klinik, N° 14, 1921, p. 411.
- KOLLE. — *Nouvelles observations sur la chimiothérapie d'une nouvelle substance chimique*. Revista Medica de Hamburgo, N° 5, 1921.
- KRITSCHESKI et HERONIMUS. — *Sur l'action des dérivés de la quinine et de l'acridine sur bacillus abortus Bang*. Arch. f. wiss. und prakt. Tierheilk, 1928, V. 58, p. 519.
- W. LAUSCHKE. — *Sur la Trypaflavine et ses rapports avec le système reticulo-endothélial*. Inaug. Dissertation. Leipzig, 1923.
- R. LE CUYON. — *Action de la trypaflavine sur les cultures de bacilles tuberculeux*. C. R. de la Soc. biologie, 11 décembre 1931.
- LEMIERRE. — *Notes sur l'emploi de la Trypaflavine dans les affections graves*. Paris Médical, décembre 1925, p. 471.
- E. LENZ. — *Recherches sur l'action pharmacologique des déri-*

- vés de l'acridine et de l'acridinium. *Ztschr. f. die gesamte exp. Medizin.*, Vol. 12, p. 195, 1921.
- LISBONNE et AUBERT. — Deux cas de fièvre ondulante traités par la gonacrine. *Presse Médicale*, N° 15, février 1929, p. 242.
- LISBONNE et BALMES. — Chimiothérapie de la mélitococcie expérimentale par les dérivés de l'acridine. *C. R. de la Soc. biologie*. Novembre 1929.
- MAYER-PULLMANN. — Traitement intraveineux de la fièvre aphteuse par la trypaflavine. *Deutsche Tierärztl. Wo.*, N° 25, 1920.
- MAYER-PULLMANN. — Données sur l'administration de la trypaflavine dans la lutte contre la fièvre aphteuse. *Deutsche Tierärztl. Wo.*, N° 41, 1920.
- A. MARXER. — Précis de chimiothérapie des maladies infectieuses. Strasbourg, 1926.
- MASTROZENI. — Chimiothérapie de l'infection mélitococcique. *La Riforma Medica*, 1927, N° 5.
- Er. L. MELENEY et ZUNG-DAN-ZAN. — Action de l'acriflavine sur le sang et les tissus. *Journ. of Americ. med. Assoc.*, 31 janvier 1925.
- MORGENROTH, SCHNITZER et ROSENBERG. — Sur la chimiothérapie antiseptique. *Deutsche med. Wo.*, 1921, N° 44.
- F. MUNSTER. — Utilisation des méthodes bioscopiques pour rechercher l'action des antiseptiques chimiothérapeutiques sur les tissus. *Med. Klinik.*, N° 22, 1922, p. 698.
- NEUFELD. — Les bases expérimentales de l'antiseptie chimique. *Deutsche med. Wo.*, 1922, N° 20.
- NEUFELD et O. SCHIEMANN. — Recherches chimiothérapeutiques avec les dérivés de l'acridine. *Deutsche med. Wo.*, N° 31, 1919.
- NEUFELD, O. SCHIEMANN et W. BAUMGARTEN. — Sur l'action chimiothérapeutique de quelques colorants dans des infections expérimentales. *Deutsche med. Wo.*, N° 37, 1920.
- NEUFELD et REINHARDT. — Recherches expérimentales sur la désinfection des plaies infectées. *Deutsche med. Wo.*, N° 27, 1921.
- NOBÉCOURT. — Les septicémies streptococciques. *Jour. des Praticiens*, N° 52.
- NORIOKA. — Résultats cliniques avec la trypaflavine dans le rhumatisme et son influence sur la phagocytose. *Fortsch. Med.*, N° 7, 1929.

- M. OPPENHEIM. — *Le traitement du Psoriasis vulgaris par les injections intraveineuses de trypaflavine et les ultra-violets. Strahlentherapie*, 1928, V. 29.
- L. PANISSET et E. GRASSET. — *Sur l'emploi thérapeutique des matières colorantes. Quelques essais avec un composé de l'acridine, la Gonacrine (chlorométhylate de diamino-acridine). Fixation par les tissus. Elimination par la mamelle. Bull. Aca. vét. France. T. VI, 1931. N° 3.*
- L. PANISSET et G. MASSON. — *Sur l'emploi thérapeutique des matières colorantes. Quelques essais avec un composé de l'acridine (chlorométhylate de diamino acridine). Constitution, description et identification. Fixation par les tissus chez le chien. Du sort du produit après ingestion, chez les bovins. Bull. Aca-vét. France, T. VII, 1933, N° 2.*
- Paulo de F. PARREIRAS HORTA. — *Traitement de la fièvre aphteuse. Typ., do servico de Industria Pastoral, 1927, Rio de Janeiro. Revista de zootechnia et veterinaria, 1927, N° 3.*
- G. PASSANTINO. — *La trypaflavine en administration intraveineuse chez le cheval. Il nuovo Ercolani, 1930, N° 23, p. 401.*
- FI. PATINO-PATINO. — *Traitement de la babesiose par la trypaflavine. Rev. de Medicina Vet., 1931, N° 17, p. 54.*
- L. PICOLLO. — *Sur le traitement de la Tristeza par la trypaflavine. Secretaria da Agricultura e Commercio do Est. de Sao Paulo, 1928.*
- Er. REICHERT. — *Sur la conservation d'échantillons de sang pour la réaction de Wassermann. Centralblatt, V. 88, p. 593, 1922.*
- REILLY et P. COSTE. — *Au sujet du traitement de quelques septicémies. Le Bulletin médical, N° 12, 1929.*
- A. REINHARDT. — *Sur l'infection expérimentale de plaies et leur désinfection d'après des recherches sur des cobayes et des souris avec des bacilles du cholera des poules, des pneumocoques et des spirochetes. Ztschr. f. Hyg. un Infekt., V. 95, 1922.*
- A. REINHARDT. — *Influence de la trypaflavine sur l'infection et le poison diphtérique. Ztschr. f. Hyg. und Infekt., V. 95, 1922.*
- RICHTER et DEMMEL. — *Sur le traitement de la mammites streptococcique des bovins. Berl. Tierärztl. Wo., 1928, p. 277-288.*
- II. RITZ et SCHLOSSBERGER. — *Sur l'action de produits chimiques sur les bactéries de la gangrène gazeuse in vitro et in vivo. Centralblatt., V. 70, Nos 9 et 10, 1920.*

- S. RUNGE. — *Le traitement de l'avortement épizootique des bovins par les injections de trypan bleu et d'héxaméthylène-tétramine.* Wiadomosci Weterynaryjne, décembre 1931, p. 433-450.
- O. SCHIEMANN. — *Exposé sur l'infection expérimentale des plaies.* Ztschr. f. Hyg. und Infekt., V. 95, 1922.
- O. SCHIEMANN. — *Recherches chimiothérapeutiques avec les composés de la 3-6 diamino acridine et d'autres colorants.* Ztschr. f. Hyg. und Infekt., V. 97, p. 284.
- O. SCHIEMANN et WRESCHNER. — *Sur l'action de différents antiseptiques contre l'infection de plaies avec des streptococques.* Ztschr. f. Hyg. und Infekt., V. 95, 1922.
- O. SCHIEMANN et BAUMGARTEN. — *Recherches in vitro sur l'action de l'acridine et d'autres colorants sur les bactéries.* Ztschr. f. Hyg. und Infekt., V. 97, p. 247.
- E. SCHNOCKER. — *Traitement de la mammite gangréneuse par la proflavine.* The North ameri. vete, 1928, V. IX, N° 1, p. 39.
- W. SCHONFELD. — *Dermatologische Ztschr.* V. 33, 1921.
- SCHWERDT. — *La trypaflavine à la place du trypan bleu. Aucune coloration de la viande.* Berl. Tierärztl. Wo., 1932, N° 19, p. 303.
- SHEELMAN. — *Résultats des recherches allemandes les plus récentes en ce qui concerne les infections streptococciques de la mamelle avec considérations particulières sur la chimiothérapie de la mammite chronique.* Le Lait, avril 1933.
- O. STEPHAN et ESQUIBEL. — *Arch. Instit. Biol., Sao Paulo,* T. 2, p. 183, 1929.
- R. STEPHAN. — *Sur le mécanisme de l'action de la trypaflavine.* Med. Klinik, N° 17, 1921.
- STOWELL. — *British med. Journal,* 1919, p. 244.
- H. von TAPPEINER et A. JOLDBAUER. — *L'action sensibilisante des substances fluorescentes.* Leipzig, 1907.
- E. TRUC. — *Remarques histophysiologiques sur l'élimination de quelques substances fluorescentes par le rein et épreuves fluoroscopiques de la perméabilité rénale.* C. R. Soc. biologie, décembre 1928.
- URBAIN et CHAILLOT. — *Essai de chimiothérapie de l'infection streptococcique expérimentale chez le lapin.* Rec. Med. vét., T. 105, 1929, N° 12.
- H. VELU, G. ZOTTNER et P. IPOUSTEGUY. — *Piroplasmoses*

- nord-africaines et chimiothérapie. Bull. Soc. Pathol. exot., N° 1, 1933, p. 67.
- H. VELU. — *La Chimiothérapie spécifique en Médecine vétérinaire. Cahiers Médecine vétérinaire*, V. 3. N° 3, mai 1933.
- S. WERNER. — *La trypaflavine en dermatologie. Münchener med. Wo.*, N° 22, 1920, p. 637.
- II. WILKENS. — *Recherches sur l'action de la trypaflavine chez des animaux infectés de trypanosomes, en particulier dans le Mal de Caderas. Inaug. Diss. Hannover*, 1921.
- ZOTTNER et IPOUSTEGUY. — *Le chlorydrate de diamino-méthyl-acridine, remède de la theileriose bovine. Maroc Médical*, 15 sept. 1932.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	II
CHAPITRE I.	
Composition chimique	13
Propriétés physiques	14
Réaction d'identification	16
CHAPITRE II.	
Action bactéricide	19
Expériences	23
Variation de l'action bactéricide	30
Mécanisme de l'action bactéricide	32
Applications	35
CHAPITRE III.	
Voies d'administration	37
Doses	38
Action dans l'organisme	39
Elimination. Fixation. Expériences	44
Action Photosensibilisatrice	51
CHAPITRE IV.	
Applications en médecine humaine	55
Applications en médecine vétérinaire	61
Observations	77
CONCLUSION	79

- Société Anonyme Blésoise -
d'Impressions et de Publications
- - - 6, Rue Pardessus, 6 - - -
- - - - - BLOIS - - - - -
